

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

**FAKULTA ELEKTROTECHNIKY
A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ**

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

**OPTIMALIZACE KONTRASTU PRO MRI ZNAČENÝCH
TROMBŮ**

OPTIMIZATION OF CONTRAST IN MRI OF LABELED THROMBI

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Petra Dohnalová

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.

BRNO 2020

Bakalářská práce

bakalářský studijní obor **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Studentka: Petra Dohnalová

ID: 203179

Ročník: 3

Akademický rok: 2019/20

NÁZEV TÉMATU:

Optimalizace kontrastu pro MRI značených trombů

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Provedte literární rešerši molekulárního MRI při cévní mozkové příhodě. 2) Z literatury zjistěte typické MR parametry trombů a kontrastních látek pro jejich značení. 3) Obdobné parametry určete z dodaného reálného měření značeného trombu na fantomu cévního řečiště. 4) Vytvořte program pro simulaci experimentu T1- a T2-váňovaného MRI značeného trombu odpovídajícího použitému fantomu. 5) Pomocí vytvořeného simulačního programu najděte optimální nastavení akvizice zajišťující největší kontrast trombu oproti krvi pro T1- i T2-váňované zobrazování. Tyto optimální parametry akvizice najděte jak pro typické parametry trombů a kontrastních látek zjištěných z literatury, tak pro případ dodaného měření na fantomu. Pro případ měření na fantomu porovnejte výsledky simulace s naměřenými obrazy. 6) Prozkoumejte možnost zvýšení kontrastu značení trombu propojením T1- a T2-váňovaných obrazů.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] CIESIENSKI, Katie L a Peter CARAVAN, 2010. Molecular MRI of Thrombosis. Current cardiovascular imaging reports [online]. B.m.: NIH Public Access, 4(1), 77–84 [vid. 2016-12-22]. ISSN 1941-9066. Dostupné z: doi:10.1007/s12410-010-9061-5

[2] BERNSTEIN, Matt A., Kevin Franklin. KING a Xiaohong Joe. ZHOU, 2004. Handbook of MRI pulse sequences. B.m.: Academic Press. ISBN 9780120928613

Termín zadání: 3.2.2020

Termín odevzdání: 5.6.2020

Vedoucí práce: Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá obecným principem molekulárního MRI, tvorbou, složením trombů a jejich působením na lidský organismus. Dále se zabývá kontrastními látkami, na jaké molekuly jsou tyto namířeny a proč, stejně jako principem interakcí s těmito cílovými molekulami. Následně jsou uvedeny hodnoty nalezených nativních relaxačních časů pro trombus, krev, šedou a bílou hmotu a relaxivity kontrastních látek pro různé hodnoty magnetického pole B_0 . Další část bakalářské práce je věnována programu pro simulaci experimentu T1- a T2- váhovaného MRI a hledání optimálního nastavení akvizičních parametrů na základě dosaženého kontrastu. Na závěr je zkoumána možnost propojení T1- a T2- váhovaných obrazů pro zvýšení kontrastu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Molekulární MRI, značené tromby, kontrastní látka, kontrast, simulace

ABSTRACT

This bachelor thesis deals with the general principle of molecular MRI, the formation, composition of thrombi and their impact on the human body. It also deals with the contrast agents, to which molecules are they targeted and why, as well as the principle of interactions with these target molecules. The following are found values of native relaxation times for thrombi, blood, gray and white matter and relaxivities of contrast agents at different values of B_0 magnetic field. The next part is dedicated to the program for simulations of T1- and T2- weighted MRI and searching for the optimal setting of acquisition parameters based on the achieved contrast. Finally, the possibility of combining T1- and T2- weighted images to increase contrast is explored.

KEYWORDS

Molecular MRI, labeled thrombi, contrast agent, contrast, simulation

DOHNALOVÁ, Petra. *Optimalizace kontrastu pro MRI značených trombů*. Brno, 2020, 71 s. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce: Ing. Radovan Jířík, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma „Optimalizace kontrastu pro MRI značených trombů“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

podpis autorky

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu bakalářské práce panu Ing. Radovanovi Jiříkovi, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, trpělivost a podnětné návrhy k práci.

Tato práce byla vypracována v rámci projektu AZV 16-30299A Nanoliposomální systémy pro rychlou diagnostiku trombu pomocí MRI.

Obsah

1	Úvod	10
2	Teoretická část	11
2.1	Molekulární MRI pro cévní mozkovou příhodu	11
2.2	Kontrastní látky pro mMRI	15
2.2.1	Fibrin jako cíl	17
2.2.2	Faktor XIII jako cíl	19
2.2.3	Aktivované krevní destičky jako cíl	21
3	Praktická část	23
3.1	Výsledky řešerše MR parametrů	23
3.2	Parametry získané z dodaného reálného měření	27
3.3	Program pro simulaci experimentu T1- a T2- váhovaného MRI	30
3.3.1	Uživatelský popis	30
3.3.2	Funkce programu	33
3.3.3	Ověření SNR a CNR	37
3.4	Kombinování T_1 a T_2 váhovaných obrazů	42
3.5	Analýzy s použitím vytvořeného GUI	43
3.5.1	Analýzy na základě řešerše	43
3.5.2	Analýzy na základě reálných měření	52
3.6	Shrnutí výsledků	56
4	Závěr	63
	Literatura	64
	Seznam symbolů, veličin a zkratk	71

Seznam obrázků

2.1	Příklad návratu podélné relaxace	13
2.2	Příklad návratu longitudinální relaxace	13
3.1	Ukázka provedeného reálného měření na fantomu s neznačeným trom- bem, Měření 1.	30
3.2	Okno Simulačního Programu po otevření	31
3.3	Okno Analýzy po otevření	33
3.4	3. řez nasnímaný při $TR = 5500$ ms a $TE = 49$ ms	35
3.5	Graf CNR pro různá TR a $TE = 10$ ms	40
3.6	Graf CNR pro různá TE a $TR = 5000$ ms	40
3.7	Graf CNR pro různá TE a $TR = 5000$ ms	41
3.8	Graf CNR pro různá TE a $TR = 5000$ ms	41
3.9	Vykreslení CNR v závislosti na TR [ms], pro EP-2104R	45
3.10	Vykreslení CNR v závislosti na TE [ms], pro EP-2104R	45
3.11	Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T_1 , T_2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro kontrastní látku EP-2104R	46
3.12	CNR pro různé kombinace váh, pro kontrastní látku EP-2104R	46
3.13	Vykreslení CNR v závislosti na TR [ms], pro Gd-DTPA-BOA	48
3.14	Vykreslení CNR v závislosti na TE [ms], pro Gd-DTPA-BOA	48
3.15	Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T_1 , T_2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro Gd-DTPA-BOA	49
3.16	CNR pro různé kombinace váh, pro Gd-DTPA-BOA	49
3.17	Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T_1 , T_2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro LIBS-MPIO	50
3.18	Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T_1 , T_2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro LIBS-MPIO	51
3.19	CNR pro různé kombinace váh, pro LIBS-MPIO	51
3.20	Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T_1 , T_2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro LIBS-MPIO	52
3.21	Vykreslení CNR v závislosti na TR [ms], pro Měření 1	53
3.22	Vykreslení CNR v závislosti na TE [ms], pro Měření 1	54
3.23	Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T_1 , T_2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro Měření 1	54
3.24	CNR pro různé kombinace váh, pro Měření 1	55
3.25	Dodané reálné měření 10.6.2019, $TR = 1200$ ms, $TE = 7$ ms, 6. řez	59
3.26	Dodané reálné měření 10.6.2019, $TR = 5500$ ms, $TE = 63$ ms, 6. řez	59
3.27	Dodané reálné měření 26.2.2020, $TR = 500$ ms, $TE = 7$ ms, 4. řez	60
3.28	Dodané reálné měření 26.2.2020, $TR = 5500$ ms, $TE = 49$ ms, 3. řez	60

- 3.29 Dodané reálné měření 7.5.2020, $TR = 800$ ms, $TE = 7$ ms, 9. řez . . 61
- 3.30 Dodané reálné měření 7.5.2020, $TR = 2517$ ms, $TE = 72$ ms, 9. řez . 61

Seznam tabulek

3.1	Nalezené hodnoty T_1 a T_2 pro neznačené tromby	23
3.2	Nalezené hodnoty T_1 a T_2 arteriální krve	24
3.3	Nalezené hodnoty T_1 a T_2 šedé hmoty	24
3.4	Nalezené hodnoty T_1 a T_2 bílé hmoty	24
3.5	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro EP-1873, na ion Gd^{3+} , po navázání na fibrin	24
3.6	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro EP-2104R, na ion Gd^{3+} , před navázáním na fibrin	24
3.7	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro EP-2104R, na ion Gd^{3+} , po navázání na fibrin	25
3.8	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Gd-DTPA-BOA, pro ion Gd^{3+}	25
3.9	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Gd-DTPA-BOA, pro částici	25
3.10	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Gd-DTPA-PE, pro ion Gd^{3+}	25
3.11	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Gd-DTPA-PE, pro částici	25
3.12	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Nanobialy značené Mn(III), pro ion Mn(III)	26
3.13	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Nanobialy značené Mn(III), na částici	26
3.14	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro ManOC, pro ion	26
3.15	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro ManOC, pro částici	26
3.16	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro ManOL, pro ion	26
3.17	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro ManOL, pro částici	27
3.18	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Bi- α 2-AP	27
3.19	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro P975	27
3.20	Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro LIBS-MPIO	27
3.21	Měření 1: 10.6.2019, fantom cévního řečiště z VÚVel, pro neznačený trombus	28
3.22	Měření 1: 10.6.2019, fantom cévního řečiště z VÚVel, pro značený trombus	29
3.23	Měření 2: 26.2.2020, fantom z hadiček z VFU, pro značený trombus	29
3.24	Měření 3: 7.5.2020, fantom cévního řečiště z VÚVel, pro značený trom- bus	29
3.25	Rozdíl ve středních hodnotách a směrodatných odchylkách pro okolní tkán s různě vybranou oblastí	35
3.26	Porovnání hodnot SNR pro reálná a simulovaná data	39
3.27	Shrnutí CNR pro T1 a T2 váhované experimenty	57
3.28	Shrnutí CNR pro kombinace T1 a T2 váhovaných experimentů	58

1 Úvod

Cévní mozková příhoda, plicní embolie či infarkt myokardu se řadí mezi tromboembolická onemocnění. Dochází k částečnému nebo úplnému ucpání cévy krevní sraženinou a neprokrvování části těla, což má za následek otoky, bolesti, sníženou pohyblivost, mohou zůstat trvalé následky, v nejhorším případě může dojít k úmrtí. Z těchto důvodů dochází k vyhledávání možností, jak sraženinu najít, identifikovat a zobrazit, ideálně v době, kdy sraženina nestihne tělo a tělní oběh poškodit. Nalezení a zobrazení sraženin se často provádí za pomoci ultrazvuku či CT, ale je snaha využít i jiné zobrazovací modalitty.

Kontrastní látky používané v molekulárním MRI mají často schopnost navázat se pouze na určitý typ látky, čímž je zajištěna specifita této zobrazovací metody. Díky cílení kontrastních látek na jednotlivé komponenty sraženin lze nejenom sraženinu identifikovat, ale lze také například určit její stáří či původ. [1]

Teoretická část bakalářské práce obsahuje rešerši principů a použitých metod, které jsou dále použity v části praktické. Popisuje tvorbu krevních sraženin v cévním řečišti a následné důsledky pro lidský organismus. Pozornost byla rovněž věnována kontrastním látkám a těm složkám sraženin, na které jsou kontrastní látky mířeny. Praktická část je zaměřena na vytvoření programu pro simulaci T_1 a T_2 váhovaných obrazů s využitím kontrastních látek. Program používá poznatky z teoretické části a je parametrizovatelný nalezenými MR parametry kontrastních látek, trombů, krve a okolních tkání.

Cílem bakalářské práce je nalezení optimálních akvizičních parametrů pro T_1 a T_2 váhované experimenty zajišťující nejvyšší kontrast trombu oproti okolní krvi a v návaznosti na získaných T_1 a T_2 váhovaných obrazech sledovat možné zvýšení dosaženého kontrastu jejich propojením.

2 Teoretická část

2.1 Molekulární MRI pro cévní mozkovou příhodu

Molekulární MRI obecně

Nukleární magnetická rezonance (NMR, MRI, MR) je zobrazovací metoda schopná poskytnout anatomickou strukturu měkkých tkání. Při zobrazování se využívá přirozených magnetických vlastností těla pro vytvoření řezů. Mezi nejhojnější prvky v lidském těle patří vodík s jedním protonem v jádře, který se vyskytuje prakticky ve všech tkáních obsahujících vodu nebo tuk. Vodík tak patří mezi často využívané při zobrazování tkání. MRI se velmi často používá při vyšetření mozku, kloubů, meziobratlových plotének, vazů, tedy právě pro měkké tkáně. Naopak pro zobrazování tkání s nízkým obsahem vody, jako například kosti, bude MRI jako zobrazovací modalita nevhodná, právě z důvodu nízkého obsahu vodíkových atomů. Data nasnímaná za pomoci MRI budou reprezentovat tkáň anatomicky.

Pro studování fyziologických funkcí mozku, mapování jeho aktivních center či například mapování odezev na určité podněty je vhodné použít funkční MRI (fMRI). V nasnímaných datech bude obsažena informace o změnách objemů krve, jejím průtoku a prokrvení jednotlivých částí mozku.

Magnetickou rezonanční spektroskopii (MRS) je vhodné použít pro zobrazení struktury prostředí, dynamických změn prostředí nebo distribuce metabolitů.

Pod pojmem molekulární MRI (mMRI) si lze představit neinvazivní vizualizaci biologických procesů na buněčné, nebo molekulární úrovni. Pro zobrazení na této úrovni jsou do těla vpraveny kontrastní látky, které jsou schopny pozměnit relaxační časy jednotlivých tkání, díky čemuž dojde ke zvýšení kontrastu. Toto umožní následně lépe vizualizovat, detekovat a lokalizovat molekulární ukazatele různých chorob, různé buňky nebo léčiva. Mezi ukazatele chorob se mohou zařadit enzymy, signální molekuly, mezi buňky se mohou zařadit lymfocyty a kmenové buňky, jako léčiva můžeme uvést lipozomy nebo virové částice. Díky tomu, že molekulární MRI cílí na buněčnou a molekulární úroveň, je schopné o ní přinést validní informace a posouvá se dále za hranice anatomie.

Kontrastní látky používané u mMRI často interagují s pikomolárními nebo nanomolárními cíly, proto klade mMRI vysoký důraz na vybavení s vysokou senzitivitou. Zároveň se ale jedná o sloučeniny, které v organismu obvykle interagují jen s úzkou skupinou látek, lze je tedy používat cíleně, z tohoto důvodu je mMRI také vysoce specifické. [2]

T1 a T2 relaxace

V NMR mezi předměty zájmu nejčastěji patří protony, molekuly, subatomární částice. Každou z těchto částic si lze představit jako malý magnet, elementární dipól.

Při vložení elementárních dipólů do homogenního magnetického pole B_0 však nedojde k jejich srovnání podél osy pole. Kromě vnějšího magnetického pole mají tyto elementární dipóly ještě další zdroj energie, a to tepelný pohyb. Částice se neustále pohybují a svým magnetickým polem ovlivňují další částice kolem sebe. Vzniká zde lokální magnetické pole, které bude neustále vyrušovat elementární dipóly, aby se srovnaly podél osy vnějšího magnetického pole. Malá interakce mezi vnějším magnetickým polem a jednotlivými elementárními dipóly ale je, takže sečtením a zprůměrováním magnetických momentů všech elementárních dipólů dostaneme nenulový vektor magnetizace M . To znamená, že zde je malý, převládající směr výsledného momentu magnetizace, který je možné změřit.

V rovnovážném stavu bude tento výsledný moment magnetizace orientován podél osy hlavního magnetického pole B_0 . K vychýlení z klidové pozice dojde po vybuzení atomových jader excitačním pulzem, který má Larmorovu frekvenci. Po tomto pulzu tak budou atomová jádra vykonávat precesní pohyb kolem hlavního vektoru magnetické intenzity B_0 . Larmorova frekvence je vyjádřena vztahem [4]:

$$f_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (2.1)$$

a je úměrná velikosti hlavního magnetického pole B_0 a gyromagnetické konstantě γ , specifické pro každou částici. Po vypnutí pulzu vektor magnetizace vykonává precesní pohyb o frekvenci f_0 kolem osy B_0 , zároveň se vrací do původního klidového stavu. Doba návratu do klidového stavu se vyjadřuje dvěma časovými konstantami T_1 a T_2 .

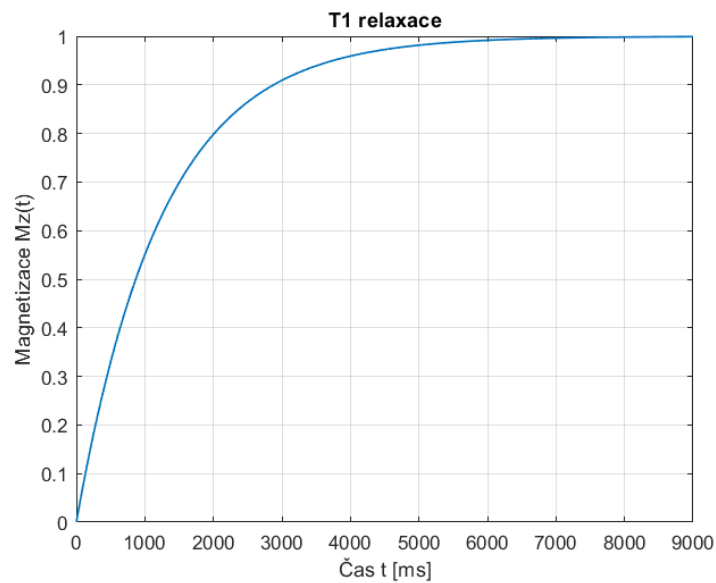
T_1 reprezentuje čas potřebný k návratu podélné složky $M(z)$ z hodnoty 0 do přibližně 63 % z ustáleného stavu, zatímco T_2 udává, za jak dlouhou dobu transverzální složka poklesne přibližně do své 37 % hodnoty. [3, 4] Příklad návratu podélné složky $Mz(t)$ je vyobrazen na 2.1 a pokles transverzální složky $Mxy(t)$ na 2.2.

Relaxační poměr

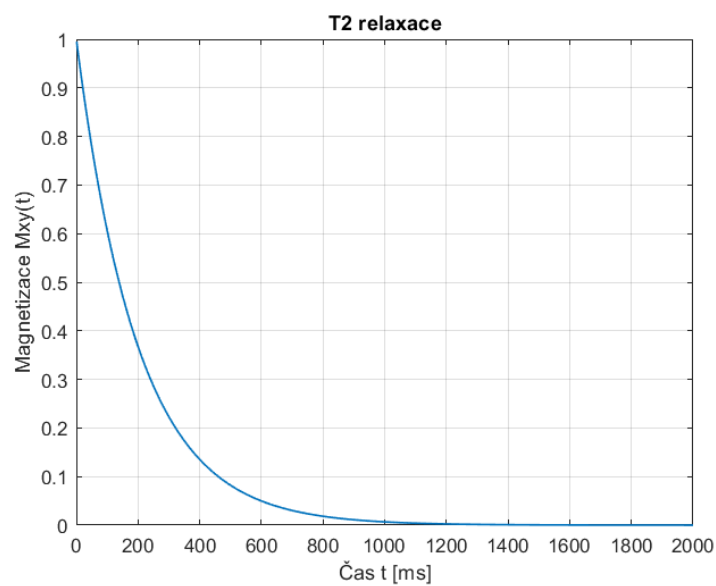
Relaxační poměr R_1 a R_2 je převrácená hodnota relaxačního času T_1 a T_2 , tedy [4]:

$$R_1 = \frac{1}{T_1}, \quad (2.2)$$

$$R_2 = \frac{1}{T_2}. \quad (2.3)$$



Obr. 2.1: Příklad návratu podélné relaxace



Obr. 2.2: Příklad návratu longitudinální relaxace

Vzhledem k tomu, že se relaxační časy T_1 a T_2 udávají v ms, potažmo v s, tak tomu odpovídající jednotkou relaxačního poměru jsou ms^{-1} , s^{-1} . Relaxačním poměrem lze vyjádřit, jak rychle může být daný experiment opakován. [4]

Tvorba a složení trombů

Trombus je krevní sraženina vzniklá v cévě, která brání obvyklému průtoku krve. V těle zdravého jedince je za normálních podmínek udržována stálá fluidita krve.

Jeden ze způsobů tvorby trombu je poškození tkáně. Aby došlo ke srážení krve, musí být aktivované faktory k tomu určené. Postupná aktivace těchto srážecích faktorů je popsána koagulační kaskádou. Jednotlivé faktory podílející se na srážení krve jsou v krevním řečišti přítomny často v inaktivní formě a k jejich aktivaci dojde při kontaktu s látkou, která není typická pro uzavřený cévní systém. V okamžiku poškození cévy dojde nejprve ke shlukování krevních destiček na místo poškozené cévy a k vytvoření primárního trombu. Tato reakce je označována jako primární hemostáza. V následující sekundární hemostáze dojde k aktivaci koagulačních faktorů, které se kaskádovitě aktivují a zapojují do tvorby stabilní krevní sraženiny. V místě prvotního poškození jsou vychytávány nejen krevní destičky, ale i další krevní elementy, které se na ucpání poškozené cévy taktéž podílejí. Na konci této koagulační kaskády dojde k vytvoření fibrinové sítě, která stabilizuje krevní elementy vychytávané v místě poškození cévy a zabraňuje tak většímu krvácení. Rostoucí fibrinová síť, která spojuje krevní elementy bude stabilizována Faktorem XIII. Stabilizace primárního trombu je označována jako sekundární hemostáza. V ideálním případě, jakmile dojde k finálnímu zalepení cévy, je aktivován enzym plazmin, který potlačuje shlukování krevních destiček a vzniklý trombus se začne opět rozvolňovat. Pokud ale není vyvážený poměr mezi hemokoagulací a následným rozkladem trombů (fibrinolýzou), trombus v místě vzniku zůstává. Dochází zde ke ztluštění cévy, zúžení jejího průsvitu, celkově ke změně její elasticity a tím pádem tak i k horšímu průtoku krve tímto místem. Takto vytvořená sraženina je sama o sobě schopna ucpat cévu v místě svého vzniku, v tomto případě hovoříme o trombu. Sraženina ale může být ze stěny proudem krve utržena, vmetena do krevního oběhu a ucpat cévu někde jinde. V tomto případě hovoříme o embolu a následné embolizaci.

Další z možností tvorby trombu je ateroskleróza. Ateroskleróza je dlouhodobé chronické onemocnění cévních stěn, které je ovlivněno velkým množstvím faktorů. Do intimy cévy se postupně ukládají tukové (cholesterolové) pláty a další, jiné látky. [5] I v tomto případě dochází ke zúžení cévy, její obstrukci a zhoršenému průtoku krve tímto místem. Na povrchu aterosklerotického plátu se vytváří fibrózní kapsička, která se může velmi snadno proudem krve utrhnout. Tím dojde k obnažení kolagenu, který patří mezi aktivátory koagulační kaskády a na stěně cévy dojde opět ke srážení krve. Ukládáním plátů do intimy cévy dochází k velkým změnám v její elasticitě a vlastnostech. Trombus rostoucí na stěně navíc blokuje průtok krve tímto místem, takže se krev hromadí před ním. Stejně jako u prvního způsobu tvorby i tento trombus může být proudem krve utržen a způsobit následnou embolizaci v

jiných místech cévní soustavy. [5, 6, 7]

Trombus (nebo embolus) vzniklý srážením krve je tedy tvořen především krevními elementy - krevními destičkami, leukocyty, erytrocyty a fibrinovou sítí pojící vše dohromady. [1] Krevní sraženiny se podílí na řadě život ohrožujících onemocněních, jako jsou infarkt myokardu, cévní mozková příhoda či plicní embolie.[1]

Cévní mozková příhoda

Tromboembolická onemocnění mají za přímý důsledek zhoršení průtoku krve cévami, vyskytují se jak v arteriální soustavě, tak v soustavě žilní. Pokud k tromboembolizaci dojde v žilní soustavě, dochází hlavně ke zhoršení žilního návratu a k městnání krve před bloádou. Typickým představitelem ucpávání žil jsou tzv. křečové žíly, neboli varixy. Tepnami je rozváděna okysličená krev do tkání, takže v okamžiku snížení průtoku, či zacpání dochází ke snížení příjmu okysličené krve, v nejhorším případě se kyslík do tkání vůbec nedostane vůbec a buňky tkáně pomalu odumírají.

Při cévní mozkové příhodě (CMP) dochází k ischemii mozku, tepna vyživující mozek je ucpána trombem či embolem a mozková tkáň nedostává dostatek živin. Pacient trpící akutní cévní mozkovou příhodou bude mít velmi často ochrnutou jednu polovinu obličeje, či dokonce jednu stranu těla, bude mít potíže s mluvením a porozuměním řeči, nemusí mít stabilitu a může mít problém s chůzí. Příznaků indikujících CMP je mnohem více, jsou způsobené nedokrvením jedné části mozku. Právě toto neprokrvení jedné strany mozku bude jednostranné ochrnutí způsobovat. [6] Včasné rozpoznání může vést k vyléčení, naopak dlouhodobá obstrukce tepen vede často k nevratnému poškození mozku a jeho funkcí.

Cévní mozková příhoda je nejčastěji spojena s aterosklerózou a hypertenzí (zvýšený krevní tlak). Emboly vzniklé z aterosklerotických plátů se usadí v mozkových tepnách, často v jejich rozvětveních a vedou k nedokysličování různých částí mozku. [5]

2.2 Kontrastní látky pro mMRI

Kontrastní látky

Kontrastní látky pro molekulární MRI jsou speciálně navrženy tak, aby specificky interagovaly se zobrazovanou modalitou, zároveň jsou schopny ovlivnit a změnit výsledný kontrast mezi jednotlivými tkáněmi. Jejich aplikace předchází samotnému snímání, pro mMRI se z důvodu malého množství cílové tkáně, tím pádem i kontrastní látky podávají nejčastěji intravenózně.

Kontrastní látky ze své podstaty vždy snižují relaxační časy T_1 a T_2 . Ovlivňují sice

oba časy zároveň, ale dominuje často pouze jeden pokles, druhý se mění jen velmi nepatrně. Látky ovlivňující převážně relaxační čas T_1 budou celkovou intenzitu signálu zvyšovat. Tyto kontrastní látky se také označují jako pozitivní kontrastní látky, jelikož jejich působením dochází k pozitivnímu nárůstu kontrastu ve výsledném obraze. Pozitivní kontrastní látky se používají u T_1 vážených obrazů, kdy výsledná intenzita signálu závisí právě na relaxačním čase T_1 . Pozitivní kontrastní látky často obsahují Gadolinium (Gd), nebo popřípadě Mangan (Mn). Látky ovlivňující primárně T_2 relaxační čas budou naopak snižovat výslednou intenzitu signálu, označují se jako negativní kontrastní látky a kontrast ve výsledném obraze bude mít naopak negativní nárůst. Mezi často používané negativní kontrastní látky patří nanočástice oxidu železitého. Používají se naopak v T_2 vážených obrazech. [1], [2]

Kontrastní látky mohou být složeny z molekul peptidů schopných navázat se na cílovou látku. Součástí jsou zároveň navázané gadoliniové (manganové) cheláty ovlivňující relaxační časy cílové tkáně. Množství navázané kontrastní látky je často přímo úměrné koncentraci cílové látky. Při nízké koncentraci cílové látky je tak navázané pouze malé množství kontrastní látky, s čímž bude klesat i senzitivita zobrazování. Výhodou nanočástic oproti nízkomolekulárním kontrastním látkám je, že na jednu nanočástici lze navázat relativně velký počet iontů ovlivňujících změnu relaxačních časů cílové látky a tím i způsobujících změnu kontrastu. Koncentrace kontrastní látky je tak v cílové tkáni vyšší, než za použití úměrného množství odpovídající gadoliniového peptidu a tím i výsledná senzitivita celého zobrazování. [1]

Cílené kontrastní látky lze využít při detekci látek, které se vyskytují ve velmi nízkých koncentracích. [1] Výzkumy na poli molekulárního zobrazování stále vedou k vývoji nových paramagnetických i superparamagnetických kontrastních látek, které jsou schopny se vázat pouze na určité molekuly, jako je fibrin či albumin a zároveň tak zvyšovat i specifitu. [8]

Relaxivita

Relaxivita r_1, r_2 , je charakteristická vlastnost kontrastní látky udávající, jak se změní relaxační časy látky v závislosti na použité koncentraci kontrastní látky. Spousta tkání má často velmi podobné relaxační časy T_1, T_2 a proto je těžké je od sebe ve výsledku odlišit. Kontrastní látky používané v molekulárním MRI většinou obsahují peptidy vázající se pouze na jednu z požadovaných zobrazovaných tkání.

Kontrastní látka tak v závislosti na své relaxivitě změní relaxační čas pouze jedné z tkání, takže kontrast výsledného obrazu bude mezi těmito tkáněmi ovlivněn do pozitivního nebo negativního směru. Relaxivita záleží na teplotě, velikosti vnějšího magnetického pole, na látce, ve které je kontrastní látka rozpuštěná, viskozitě či například pH. [4]

Aby kontrastní látka ovlivnila T_1 nebo T_2 váhování obrazu, musí být schopna změnit relaxační poměr R_1 či R_2 o dostatečně velké množství. Změněný relaxační poměr tkáně lze vypočítat ze znalosti nativního relaxačního času tkáně, z relaxivity a koncentrace použité kontrastní látky. Tento vztah je dán rovnicemi [9]

$$R_1 = R_{1,nativní} + r_1 \cdot [CA], \quad (2.4)$$

$$R_2 = R_{2,nativní} + r_2 \cdot [CA]. \quad (2.5)$$

Po dosazení těchto vypočítaných hodnot relaxačních poměrů R_1 a R_2 do rovnic 2.2 a 2.3 získáme nové hodnoty T_1 a T_2 odpovídající relaxačním časům ovlivněným kontrastní látkou. Jednotkou relaxivity je $\text{l mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$, nebo zkráceně $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$. [9] Čím vyšší bude relaxivita dané kontrastní látky, tím bude vyšší pokles relaxačního času a tím i výsledný kontrast obrazu lepší. Zároveň při vyšší relaxivitě bude možné detekovat kontrastní látku i při jejích nižších koncentracích. [10]

Vazba kontrastních látek na cíl

Pro navázání kontrastní látky na trombus je potřeba cílit na látky obsažené v trombech, ale zároveň, na látky obsažené v krvi ne. Hlavními složkami trombu jsou krevní elementy, z nichž převládají krevní destičky, ty jsou drženy pohromadě fibrinovou sítí, který je stabilizován Faktorem XIII. Právě proto se bude jako cíl pro navázání kontrastních látek hodit použít právě fibrin, krevní destičky a Faktor XIII. [1]

2.2.1 Fibrin jako cíl

V krevním řečišti koluje neaktivní fibrinogen, působením aktivovaného trombinu vzniká fibrin, který se podílí na tvorbě fibrinové sítě stabilizující krevní sraženinu. Vzhledem k jeho aktivaci v průběhu koagulační kaskády se bude fibrin vyskytovat pouze v krevních sraženinách, v krvi se nevyskytuje. Tato příznačná přítomnost bude zajišťovat specifitu kontrastní látky schopné se na fibrin navázat. Fibrin nalezneme jak v trombech vytvořených ve venózním, tak arteriálním řečišti. Zároveň, fibrin se vyskytuje ve všech typech trombů, jak již vytvořených, tak teprve se tvořících. [11] Tato přítomnost ve všech typech trombů bude zajišťovat senzitivitu. Koncentrace fibrinogenu kolujícího krví se pohybuje okolo $7 \mu\text{M}$, v krevní sraženině tak bude minimální koncentrace fibrinu rovna $7 \mu\text{M}$. [1] Podle výzkumů dělaných na prasečích modelech s vloženými lidskými tromby se koncentrace fibrinu v trombech pohybuje v hodnotách vyšších než $30 \mu\text{M}$. [12]

Fibrin jako cíl nízkomolekulárních kontrastních látek

Nízkomolekulární kontrastní látky cílící na fibrin jsou často složeny z peptidu umožňujícího vazbu a Gd chelátů zprostředkovávajících zvýšení intenzity signálu. Jako kontrastní látky reprezentující tuto skupinu lze uvést EP-1873 a EP-2104R. [1]

EP-1873 je kontrastní látka složená z 11 aminokyselin a čtyř navázaných chelátů Gd-DTPA, díky schopnosti navázání na fibrin je schopná přímého zobrazení trombu. [13] Vlastnosti EP-1873 byly zkoumány na králičích modelech, u kterých byly vytvořeny ideální podmínky pro růst trombu. Tato studie dokázala, že EP-1873 je schopno zobrazit jak velké tromby zasahující do stěny cévy, tak malé, submilimetrové tromby, posílit signál trombu a odlišit od stěny cévy. [8]

EP-2104R je kontrastní látka složením podobná EP-1873, obsahuje 11 aminokyselin [14], ale místo Gd-DTPA obsahuje Gd-DOTA. [1] Na každou molekulu EP-2104R jsou navázány celkem 4 gadoliniové jednotky. Bylo zjištěno, že Gd-DOTA je stabilnější alternativa Gd-DTPA, gadoliniové cheláty se z EP-2104R uvolňují v mnohem menší míře, než u EP-1873. Další výhodou EP-2104R je její vysoká specifita pro navázání se na fibrin oproti fibrinogenu, nebo albuminu. [14] Vzhledem k tomu, že je EP-2104R stabilnější a poskytuje silnější MR signál než EP-1873, byla kontrastní látka zkoumána na pacientech trpících tromboembolickým onemocněním. [15]

Nanočástice cílící na fibrin

Nanočástice mají spoustu dobrých vlastností, které lze využít v biomedicině. Rozměr nanočástic se pohybuje v rozmezí 1 - 100 nm, díky svým malým rozměrům jsou schopny se velmi dobře pohybovat tělem. Z těchto důvodů by se nanočástice daly uvažovat jako dopravci léčiv, farmakologických přípravků či kontrastních látek tělem k orgánům, systémům uvnitř buněk, nebo cílovým místům. [16]

Na povrchu nanočástice je navázána antifibrinová protilátka, která je schopna navázat se na fibrin v trombu, na neaktivní fibrinogen kolující v krevním řečišti nikoliv. Dále je zde kontrastní činidlo, které bude ovlivňovat detekovaný signál. Jedna z možných kontrastních látek je Gd-DTPA-BOA. Jedná se o lineární chelát, který se navazuje na povrch nanočástice. Na vnějším povrchu lipidové membrány jsou kovalentní vazbou navázány antifibrinové protilátky (NIB 1H10, NIB 5F3), které se vážou na fibrin. [17] Na jedné částici je navázáno i více než 50 000 iontů Gd^{3+} . [18] V případě nanočástic používaných jako nosiče kontrastních látek je potřeba brát v potaz, kolik iontů je na nanočástici navázaných, jelikož jejich počet bude ovlivňovat výsledný změněný relaxační čas. Relaxační poměr tak bude záviset nejen na počtu nanočástic, ale i koncentraci navázaných iontů na každé z nich. [17]

Novější verzí je Gd-DTPA-PE, která se vyznačuje vyšší relaxivitou, tudíž jsou schopny změnit relaxační poměr navázané látky více ve stejném množství. Nanočástice opět

obsahují antifibrinovou protilátku (NIB 1H10), díky které se navážou na fibrin obsažený v trombu. [18]

Nedávno objevený neočekávaný a závažný vedlejší účinek gadoliniových kontrastních látek je nazýván Nefrogenní systémová fibróza (NSF), která se vyskytuje vzácně, nicméně může vést až k úmrtí. Z tohoto důvodu jsou hledány alternativní paramagnetické látky vhodné pro použití při zobrazování. Jednou ze zvažovaných látek je paramagnetický mangan, který pozitivně vylepšuje kontrast. Mezi zvažované nanočásticové kontrastní látky na bázi Mn patří například Nanobialy značené Mn(III) (manganese (III)-labeled nanobialys nanoparticles), které mají toroidní tvar, obsahují Mn(III) porfyrin (cyklická sloučenina) a díky svému tvaru jsou stabilní. [19]

Jako další lze jmenovat nanokoloidní látky, ManOC - nanokoloid oxidu manganičitého a ManOL - nanokoloid oleátu manganu. Mn částice způsobující změnu relaxačních časů jsou zabaleny do fosfolipidového obalu, na kterém jsou ligandy cílící na fibrin obsažený v trombech. Fosfolipid obalující Mn brání jeho úniku z částice, zároveň chrání před nežádoucími interakcemi kovů s proteiny obsaženými v plasmě a naváděcími ligandy na povrchu částice. [20]

Nanočástice jsou následně na fibrin cíleny pomocí fibrin specifické monoklonární protilátky (NIB 5F3) a díky avidin - biotin interakci jsou navázány na cílovou molekulu. [19] Interakcí avidinu s biotinem vzniká komplex, látky vůči sobě vykazují vysokou afinitu a zároveň jsou stabilní. Biotin je navázaný na nanočástici, avidin na fibrinu. [21] Manganové kontrastní látky by tak mohly sloužit místo Gd látek, jako pozitivní látky ovlivňující převážně R_1 relaxační poměr. [19]

2.2.2 Faktor XIII jako cíl

Faktor XIII zajišťuje tvorbu sítě, která zpevňuje komponenty, především fibrin, tvořící trombus. Další, kdo se podílí na tvorbě trombu, je $\alpha 2$ -antiplasmin. $\alpha 2$ -antiplasmin je inhibitor plasminu, enzymu, který má na starost degradaci fibrinu, ve sraženině se vyskytuje již od jejího časného stádia, aby zabránil rozkladu sraženiny dříve, než splní svou funkci. Aktivovaný Faktor XIII tak bude do fibrinové sítě zapojovat kromě fibrinových vláken i $\alpha 2$ -antiplasmin. Nevýhodou Faktoru XIII je jeho nízká koncentrace, takže přímé zobrazování trombu jako to bylo u kontrastních látek cílících na fibrin bude složité. Pro zobrazení trombu za pomoci Faktoru XIII se nabízí jako jedna možnost přidat do kontrastní látky substrát extrahovaný z proteinové sekvence $\alpha 2$ -antiplasminu. Kontrastní činidlo s tímto substrátem bude Faktorem XIII navázáno do fibrinové sítě a MR signál vycházející ze sraženiny tak bude znásoben. Nevýhodou zůstává, že Faktor XIII je schopen zapojit $\alpha 2$ -antiplasmin do sraženiny pouze ve fázích vzniku trombu. [1] Při analýze lidského plicního tromboembolu bylo zjištěno, že tromby čerstvé, jejichž stáří nepřesáhne 1 den obsahují více

α 2-antiplasminu, než tromby tvořící se, jejichž stárí se pohybuje mezi 1 až pěti dny, a tromby již vytvořené, starší 5 dnů. Zároveň se došlo k závěru, že Faktor XIII se ve větší míře vyskytuje v trombech čerstvých a tvořících se, než v těch již vytvořených. [22]

Nízkomolekulární látky cílí na Faktor XIII

Během počátečních fází trombu aktivovaný Faktor XIII kovalentně navazuje α 2-antiplasmin do sraženiny. Tohoto je snaha využít a detekovat již tvořící se trombus za pomoci kontrastní látky na bázi právě α 2-antiplasminu. Syntetizovaná kontrastní látka se skládá z peptidové sekvence, která se kovalentně váže na fibrin, peptid je značen rhodaminem a chelátem Gd-DTPA a tato kontrastní látka se nazývá Bi- α 2-AP (Bimodal- α 2-antiplasmin-based contrast agent). V průběhu experimentu bylo dokázáno, že snížení aktivovaného Faktoru XIII vedlo ke snížení navázání Bi- α -2AP a tím pádem i ke snížení získaného MR signálu. Dále bylo zkoumáno složení jednotlivých trombů, fibrin byl detekován ve všech vytvořených trombech, zatímco α 2-AP a Faktor XIII byly přítomny nejvíce v čerstvých trombech a ve starších již minimálně. [22]

Bi- α 2-AP tak umožňuje specifickou a neinvazivní vizualizaci trombů v jejich raném stádiu tvorby.

Nanočástice cílí na Faktor XIII

Kontrastní látka, která je schopná trombus detekovat se skládá z nanočástic pospojovaných oxidů železa (CLIO – cross-linked iron oxide) a peptidy cílí na Faktor XIII, nebo na fibrin. Zda bude cílit na fibrin nebo na Faktor XIII určuje navázaný peptid. Pro cílení na Faktor XIII se opět využívá vazby α 2-antiplasminu do sraženiny, peptid obsažený v kontrastní látce je extrahovaný právě z α 2-antiplasminu. [23] Kontrastní látka CLIO je fluorescenčně značená, pro detekci fibrinu se používá fluorofor Cy7, pro detekci Faktoru XIII VT680. Název kontrastní látky navazující se na Faktor XIII je CLIO-FXIII, při použití značení fluoroforem pak CLIO-FXIII-VT680. Fluorofory je možné detekovat zářením blízkým infračervenému záření. [24] Díky této multimodálnosti je možné detekovat kontrastní látku a tím pádem i trombus MR zobrazovacími metodami, tak i optickými zobrazovacími modalitami. [1] Díky použití dvou spektrálně odlišných fluorescentních barviv lze sledovat tvorbu trombu, jeho biologický věk, ale i účinnost terapií. Studiemi bylo dokázáno, že kontrastní látka se do trombů váže silnými vazbami a snadno se akumulují v cévních trombech. [24]

2.2.3 Aktivované krevní destičky jako cíl

Krevní destičky hrají významnou roli při udržení homeostázy a zároveň i při hemokoagulaci. V 1 μ l krve zdravého jedince se nachází průměrně 150 000 - 300 000 trombocytů. [25] Při poranění endoteliálních buněk se odhalí proteiny signalizující krevním destičkám, aby se zachytily na poškozeném místě. Mezi tyto proteiny patří například kolagen.

Během hemostázy hraje velmi důležitou roli glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), který reguluje adhezi a agregaci trombocytů. Aktivace trombocytů vede ke změně konformace GPIIb/IIIa, tato změna posílí receptor, který vychytává fibrinogen. Změna v konformaci dělá z GPIIb/IIIa vhodný cíl ke zobrazování, na krevní destičky tak bude cíleno nepřímou, právě přes tento glykoprotein. [1, 26]

Nízkomolekulární látky cílicí na aktivované trombocyty

Specifickým příznakem ukazujícím na aktivované krevní destičky je vyloučený integrin α IIb β 3, který je důležitý při agregaci trombocytů a následné trombogenezi. Kontrastní látka obsahující peptid cílicí na pozměněný GPIIb/IIIa by tak mohla být schopná detekovat tromby v jejich raném stádiu, před tím, než vyvolají klinické příhody. Paramagnetická kontrastní látka P975 obsahuje peptid cílicí na integrin α IIb β 3 a gadoliniový chelát Gd-DOTA. Při sledování signálu získaného v různých časových okamžicích bylo zjištěno, že zesílení signálu kontrastní látkou P975 přetrvávalo i po 2 hodinách, zatímco samotné Gd-DOTA bylo ze sledovaných lézí vymyto i po 30 minutách. Specifita kontrastní látky byla sledována inhibicí GPIIb/IIIa, P975 se nepřichytilo. [27] Kontrastní látka P975 je navíc vysoce specifická, co se vazby na integrin α IIb β 3 týče. Během tvorby nádoru, ale i v aktivovaných endoteliálních buňkách či v nově vytvořených cévách, je exprimován integrin α V β 3 [28], na který by se peptid v P975 mohl vázat. Nicméně bylo dokázáno, že P975 se primárně váže na integrin α IIb β 3. [27]

Nanočástice cílicí na aktivované trombocyty

Cílení kontrastních látek na krevní destičky by mohlo přinést detekci trombů mnohem menších rozměrů, než jaké jsou detekovány při cílení například na fibrin. Na aktivovaných krevních destičkách dojde ke změně konformace glykoproteinu IIb/IIIa, což indukuje vazebná místa, na které bude cílit jednořetězcová protilátka. Tato místa se označují jako LIBS (ligand-induced binding sites). [29]

Jednořetězcová protilátka je označená anti-LIBS 145, rozpoznává ligandem indukovaná místa GPIIb/IIIa a na tyto se naváže. Selektivita anti-LIBS 145 spočívá v

jejím navázání se pouze na aktivované krevní destičky, nikoliv na krevní destičky kolující cévním řečištěm. [30] Kontrastní látka ovlivňující MR signál jsou mikročástice oxidu železitého (MPIO), které budou mít vliv především na T_2 váhované obrazy. Negativní kontrastní látka se nazývá LIBS-MPIO, na rozdíl od většiny předchozích ovlivňuje T_2 váhování.

Díky vazbě na aktivovaný glykoprotein lze zobrazit krevní destičky přisedlé na stěnu cévy, za pomoci LIBS-MPIO lze také například sledovat postup léčení. Detekovaný signál navíc odráží kvantitativní počet navázaných mikročástic oxidu železitého, touto cestou lze popsat a kvantifikovat i zobrazovaný trombus. [29]

3 Praktická část

Praktická část je nejprve věnována hledání nativních hodnot relaxačních časů pro trombus, krev, šedou a bílou hmotu mozkovou a zároveň také pro jednotlivé relaxivity kontrastních látek, kterými je možné tromby zvýraznit. Kontrastní látky, ke kterým byly hledány relaxivity, byly čerpány z [1]. Tyto hodnoty relaxačních časů a relaxivit byly hledány pro různé velikosti intenzity hlavního magnetického pole B_0 , v rozmezí 1.5 T do 11.7 T. Tabulky uváděné níže neobsahují nalezené hodnoty vždy pro všechny velikosti intenzity B_0 . Podle nejlepšího vědomí autorky tyto hodnoty nebyly publikovány.

Následující část je věnována tvorbě simulačního programu pro simulaci experimentu T_1 a T_2 váhovaného MRI značeného trombu odpovídajícího použitého fantomu. Tento vytvořený simulační program je následně použit pro hledání optimálních akvizčních parametrů, zajišťujících vysoký kontrast trombu proti krvi. Finální část práce se věnuje možnosti propojení T_1 a T_2 váhovaných obrazů za účelem zvýšení kontrastu. Cílem práce tak je nalézt optimální nastavení akvizčních parametrů TR a TE pro vylepšení kontrastu finálního obrazu.

3.1 Výsledky rešerše MR parametrů

Byla provedena rešerše jednotlivých hodnot relaxačních časů trombů, krve, šedé a bílé hmoty mozkové pro různé hodnoty magnetického pole B_0 . Nalezené hodnoty jsou uvedeny v následujících tabulkách. Pro některé intenzity magnetického pole však hodnoty odpovídajících časů nalezeny nebyly. Zároveň, nalezené hodnoty byly získány z různých modelů, jedná se tedy o tromby lidské vložené do cévního řečiště různých zvířat a následně měřené, nebo uměle vytvořené tromby přímo u jednotlivých zvířat.

Nalezené hodnoty pro jednotlivé tkáně

Tab. 3.1: Nalezené hodnoty T_1 a T_2 pro neznačené tromby

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
T_1 [ms]	1037 ± 152^1 [31]			2040 ± 30^1 [32]		1248 ± 112^1 [33]	1300^2 [34]
T_2 [ms]	74 ± 13^1 [31]			147 ± 3^1 [32]		31.2 ± 12.3^1 [33]	17^2 [34]
¹ člověk, ² králičí model, ³ potkan, ⁴ skot, ⁵ myš							

Tab. 3.2: Nalezené hodnoty T_1 a T_2 arteriální krve

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
T_1 [ms]	1412.37 ³ [35]	1613.34 ³ [35]	1747.32 ³ [35]	1841.106 ³ [35]	2149.2631 [35]	2470.812 ³ [35]	2778.966 ³ [35]
T_2 [ms]	254±26 ¹ [36]	122 ⁴ [37]		87 ² [38]	20.5±4.3 ⁴ [39]	40.8±3.4 ³ [40]	46.3±0.8 ³ [35]
¹ člověk, ² králíčí model, ³ potkan, ⁴ skot, ⁵ myš							

Tab. 3.3: Nalezené hodnoty T_1 a T_2 šedé hmoty

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
T_1 [ms]	1124±50 ⁴ [41]	1607±112 ¹ [42]	1724±51 ¹ [43]	1600±200 ³ [46]	1939±149 ¹ [42]	1876.7±193.2 ⁵ [45]	
T_2 [ms]	95±8 ⁴ [41]	80 ¹ [44]		52±4 ³ [46]		38.9±1.9 ⁵ [45]	
¹ člověk, ² králíčí model, ³ potkan, ⁴ skot, ⁵ myš							

Tab. 3.4: Nalezené hodnoty T_1 a T_2 bílé hmoty

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
T_1 [ms]	884±50 ⁴ [41]	838±50 ¹ [42]	1043±27 ¹ [43]	1100±200 ³ [46]	1126±97 ¹ [42]	1970±0.21 ³ [47]	
T_2 [ms]	72±4 ⁴ [41]	110 ¹ [44]		34±4 ³ [46]	33.8±2.7 ⁵ [45]	29.5±4.9 ³ [47]	
¹ člověk, ² králíčí model, ³ potkan, ⁴ skot, ⁵ myš							

Nalezené hodnoty relaxivit kontrastních látek

Tab. 3.5: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro EP-1873, na ion Gd^{3+} , po navázání na fibrin

B_0 [T]	1.4	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]	21 [8]						
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]							

Tab. 3.6: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro EP-2104R, na ion Gd^{3+} , před navázáním na fibrin

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]	10.1 [48]			9.43 [49]		6.39 [49]	
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]				14.2 [49]		13.0 [49]	

Tab. 3.7: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro EP-2104R, na ion Gd^{3+} , po navázání na fibrin

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM $^{-1}$ s $^{-1}$]	17.9 [48]			10.0 [49]		5.94 [49]	
r_2 [mM $^{-1}$ s $^{-1}$]				32.8 [49]		36.7 [49]	

Tab. 3.8: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Gd-DTPA-BOA, pro ion Gd^{3+}

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM $^{-1}$ s $^{-1}$]	17.7±0.2 [50]	10.3 [51]		9.7±0.2 [50]			
r_2 [mM $^{-1}$ s $^{-1}$]	25.3±0.6 [50]			29.4±0.3 [50]			

Tab. 3.9: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Gd-DTPA-BOA, pro částici

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM $^{-1}$ s $^{-1}$]	1 010 000±10 000 [50]			549 000±9 000 [50]			
r_2 [mM $^{-1}$ s $^{-1}$]	1 440 000±30 000 [50]			1 670 000±20 000 [50]			

Tab. 3.10: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Gd-DTPA-PE, pro ion Gd^{3+}

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM $^{-1}$ s $^{-1}$]	33.7±0.7 [50]	13.3 [51]		15.9±0.1 [50]			
r_2 [mM $^{-1}$ s $^{-1}$]	50±2 [50]			80.0±0.7 [50]			

Tab. 3.11: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Gd-DTPA-PE, pro částici

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM $^{-1}$ s $^{-1}$]	2 480 000±50 000 [50]			1 170 000±6 000 [50]			
r_2 [mM $^{-1}$ s $^{-1}$]	3 700 000±100 000 [50]			5 880 000±50 000 [50]			

Tab. 3.12: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Nanobialy značené Mn(III), pro ion Mn(III)

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]	3.7±1.1 [19]						
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]	5.2±1.1 [19]						

Tab. 3.13: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Nanobialy značené Mn(III), na částici

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]	612307±17213 [19]						
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]	866989±10704 [19]						

Tab. 3.14: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro ManOC, pro ion

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]		4.1±0.9 [20]					
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]		18.9±1.1 [20]					

Tab. 3.15: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro ManOC, pro částici

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]		91 127±2 323 [20]					
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]		441 120±11 213 [20]					

Tab. 3.16: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro ManOL, pro ion

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]		14.6±1.1 [20]					
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]		70.7±1.2 [20]					

Tab. 3.17: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro ManOL, pro částici

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]		423 420±10 564 [20]					
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]		2 135 482±20 543 [20]					

Tab. 3.18: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro Bi- α 2-AP

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]	5.6±0.4 [22]				3.0±0.3 [22]		
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]							

Tab. 3.19: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro P975

B_0 [T]	1.4	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]	9 [30]						
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]							

Tab. 3.20: Nalezené hodnoty r_1 a r_2 pro LIBS-MPIO

B_0 [T]	1.5	3.0	4.0	4.7	7.0	9.4	11.7
r_1 [mM ⁻¹ s ⁻¹]						0.05±0.1 [29]	
r_2 [mM ⁻¹ s ⁻¹]						121.2±6.8 [29]	

3.2 Parametry získané z dodaného reálného měření

Měření probíhala na průtočném fantomu cévního řečiště a v hadičkách simulujících tepny, na scanneru 9.4 T BioSpin (Bruker Biospin MRI, Ettlingen, Germany), na ÚPT. Z těchto měření byly získány T_1 a T_2 relaxační časy pro neznačený trombus, trombus značený Gd liposomy, trombus značený GadoSpinem P a okolní PBS/-plasma.

Fantom cévního řečiště je silikonový odlitek, odpovídající velikostí a tvarem lidské střední mozkové tepně (Arteria cerebri media), rozměry fantomu jsou přibližně 7 cm x 7 cm x 1 cm. Tepna má rozvětvení ve tvaru Y, právě zde dochází velmi často

k trombóze a následné CMP. Fantom pochází z VÚVeL (Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i.), slouží ke zkoumání, zobrazování a terapii tromboembolických onemocnění. Rozměry a uspořádání hadiček, simulující tepny, odpovídají rozložení tepen v mozku.

Použité tromby byly vyrobeny z Tisseelu (Baxter), což je chirurgické a tkáňové lepidlo obsahující fibrin, po koagulaci je schopné svým složením simulovat velmi dobře reálný trombus. Tromby pochází z FaF VFU v Brně, (Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Ústav humánní farmakologie a toxikologie). Celkem bylo provedeno několik měření, zde jsou uvedeny tři měření se značenými tromby a jedno s trombem neznačeným.

Měření 1. proběhlo na silikonovém průtočném fantomu z VÚVeL, okolní krev byla simulována PBS. Z tohoto měření byly získány hodnoty relaxačních časů T_1 a T_2 pro neznačený trombus a okolní PBS. Dále byl změřen trombus, který měl na liposomy navázané D7 F1 ligandy značené gadoliniem, mající dobrou afinitu k fibrinu přítomnému v trombu. Tyto Gd liposomy byly do Tisseelových trombů přidány v průběhu jejich výroby, před tím, než látka stihla zkoagulovat. Z měření byly získány hodnoty relaxačních časů pro trombus značený Gd liposomy a pro okolní PBS.

Měření 2. proběhlo na fantomu vytvořeném z hadiček simulujících mozkové tepny, fantom pocházel z VFU. Trombus byl opět vyrobený z Tisseelu, použitá kontrastní látka byla v tomto případě GadoSpin P (Miltenyi Biotec, Německo), což je komerčně dostupná pozitivní kontrastní látka na bázi gadolinia. Stejně jako v předchozím případě by i GadoSpin P vložen do trombu během jeho výroby, před zkoagulováním. Prostředím simulujícím krev byla v tomto měření plasma.

Měření 3. proběhlo opět na průtočném silikonovém fantomu z VÚVeL, Tisseelový trombus byl značen opět Gd liposomy vloženými do trombu během jeho přípravy. Okolní prostředí bylo simulováno plasmou.

V následujících tabulkách jsou uvedeny získané hodnoty T_1 a T_2 relaxačních časů pro neznačený trombus z Měření 1., trombus značený Gd liposomy v Měření 1., 3. a trombus značený GadoSpinem P z Měření 2. Součástí jsou taktéž naměřené hodnoty relaxačních časů okolní plasmy a PBS.

Tab. 3.21: Měření 1: 10.6.2019, fantom cévního řečiště z VÚVeL, pro neznačený trombus

	T_1 [ms]	T_2 [ms]
Trombus neznačený	2452.09±60.2638	51.544±0.614
Okolní PBS	2895.94±39.1444	189.944±4.376

Tab. 3.22: Měření 1: 10.6.2019, fantom cévního řečiště z VÚVel, pro značený trombus

	T_1 [ms]	T_2 [ms]
Trombus značený Gd liposomy	1251.47 ± 26.389	43.840 ± 0.903
Okolní PBS	2855.71 ± 17.629	267.102 ± 39.935

Tab. 3.23: Měření 2: 26.2.2020, fantom z hadiček z VFU, pro značený trombus

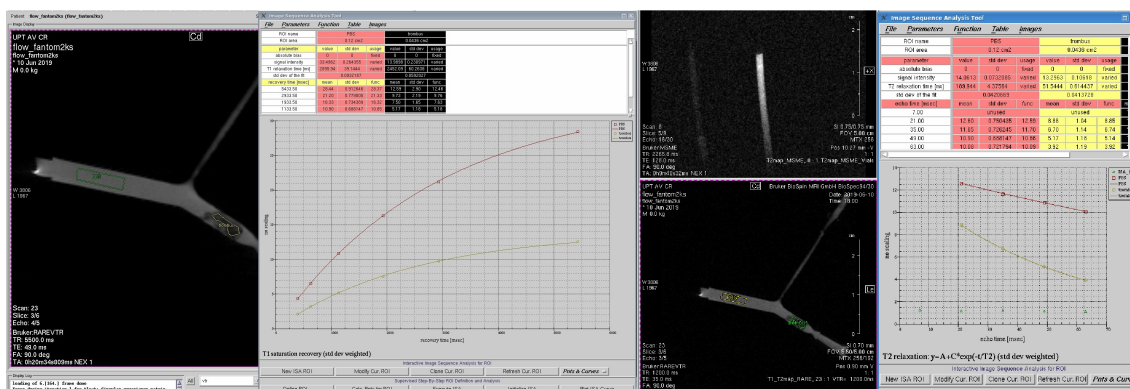
	T_1 [ms]	T_2 [ms]
Trombus značený GadoSpin P	484.663 ± 12.976	26.526 ± 0.398
Okolní plasma	1383.74 ± 17.055	109.935 ± 8.335

Tab. 3.24: Měření 3: 7.5.2020, fantom cévního řečiště z VÚVel, pro značený trombus

	T_1 [ms]	T_2 [ms]
Trombus značený Gd liposomy	1124.57 ± 18.466	28.422 ± 0.593
Okolní plasma	2449.19 ± 17.531	209.47 ± 1.711

Na 3.1 je vyobrazena ukázka z dodaného reálného měření pro neznačený trombus. V obrazové části je vidět řez fantomem s vyznačenými oblastmi trombu a okolní PBS. Z těchto oblastí jsou brány intenzity signálu, ze kterých byly následně dopočítány hodnoty T_1 a T_2 relaxačních časů těchto tkání. Křivky reprezentují proložení signálových intenzit změřených dat modelem pro kvantifikaci T_1 , T_2 relaxačních časů. Na vodorovné ose grafu v levé části je vynesena repetiční čas TR , na svislé ose jsou vyneseny naměřené intenzity signálů pro vybrané oblasti trombu a PBS odpovídající TR . Graf v pravé části sleduje změnu intenzit signálu pro vybrané oblasti v závislosti na změně hodnot TE . Kvantifikace a nalezení relaxačních časů T_1 a T_2 bylo realizováno softwarem ParaVision 6.0.1 (Bruker, Německo).

Odhad T_2 relaxačního času byl zároveň realizován programově, za pomoci střední kvadratické odchylky byla hledána hodnota T_2 krve. Tomuto odhadu odpovídá skript *HledaniT2*. Nalezený relaxační čas $T_2 = 182$ ms se od naměřeného ($T_2 = 189.944$ ms) liší jen nepatrně a případné ověření naměřených hodnot tak lze ověřit i výpočtem.



Obr. 3.1: Ukázka provedeného reálného měření na fantomu s neznačeným trombem, Měření 1.

3.3 Program pro simulaci experimentu T1- a T2- váhovaného MRI

Účelem vytvořeného programu je simulovat T_1 a T_2 váhovaný experiment pro značené tromby a následně nalézt optimální akviziční parametry zajišťující vysoký kontrast trombu oproti krvi.

Na realizaci simulačního programu bylo zvoleno prostředí MATLAB v. 2017 (MathWorks, USA), ve kterém bylo vytvořeno GUI. Po zadání nativních hodnot T_1 a T_2 pro trombus, krev a okolní hmotu (bílá nebo šedá hmota mozková), relaxivity r_1 a r_2 kontrastní látky a její koncentrace dojde k přepočtu nových hodnot T_1 a T_2 značeného trombu, ovlivněných kontrastní látkou, k simulaci MRI zobrazení pro zadané parametry TR/TE a vykreslení vygenerovaného obrazu průtočného fantomu pro případ použití kontrastní látky a nativní formy. Vykreslené obrazy jsou pouze pro ilustraci, nejsou nijak zašuměny. Vytvořený simulační program lze následně využít na analýzu simulovaných obrazů při změně akvizičních parametrů s různým stupněm zašumění a na základě kontrastu mezi simulovaným trombem a krví nalézt optimální akviziční parametry pro dané kombinace.

3.3.1 Uživatelský popis

Simulační Program

Po spuštění skriptu *SimulacniProgram.m* se otevře okno GUI, ve kterém se nastavují parametry potřebné pro simulaci. Ukázka okna je na 3.2. Tlačítkem *Načtení dat* dojde k načtení předvolených hodnot TE a TR , T_1 a T_2 pro okolní tkáň (zde brána šedá hmota mozková, pro přiblížení se modelu potkana), krev a trombus,

r_1 , r_2 a koncentrace kontrastní látky EP-2104R, vše pro indukci magnetického pole $B_0 = 9.4$ T. Časy TE a TR jsou přejaté z dodaného reálného měření, stejně tak i T_1 a T_2 pro trombus a krev. V dodaném reálném měření bylo místo krve použito PBS (Fosfátový pufr), načtené hodnoty T_1 a T_2 tak odpovídají PBS. Zbylé hodnoty T_1 a T_2 pro okolní tkáň, r_1 , r_2 a koncentrace kontrastní látky, odpovídající intenzitě hlavního magnetického pole $B_0 = 9.4$ T, jsou brány z rešerše vytvořené v kapitole 3.1. Při načtení dat dojde zároveň k vykreslení dvou výřezů odpovídajícím průtočnému fantomu zobrazujícího cévu, ve které je zachycen trombus. V pravém okně jsou pro výpočet intenzity signálu a následné vykreslení použity nativní hodnoty relaxačních časů, v okně levém je vyobrazen trombus značený EP-2104R.

Do jednotlivých editačních polí lze vpisovat hodnoty relaxačních časů a relaxivit, po stisku tlačítka *Přepočet hodnot* dojde k přepočítání relaxačních časů značeného trombu v závislosti na použité kontrastní látce a zároveň k přepočtu odpovídajících intenzit signálů, které budou překresleny do výřezů. Intenzity jsou zde vypočítány ze zadaných hodnot v editačních polích. Pro uživatele jsou ve spodní části i vypsány přepočítané relaxační časy T_1 a T_2 trombu, ovlivněné použitou kontrastní látkou. Tlačítko *Načtení dat* funguje zároveň jako Resetovací prvek, po jeho zmáčknutí v průběhu používání programu dojde k opětovnému načtení a přepsání parametrů na původní.

Relaxační časy tkání jsou nastavené na zadávání v ms, stejně tak i časy TE a TR . Relaxivity r_1 a r_2 kontrastních látek jsou pro účely zadávání nastavené na $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ a koncentrace na mM.

The screenshot displays the 'Ovládací panel' (Control Panel) of the simulation program. It features a 'Načtení dat' (Load Data) button at the top. Below it, the 'Parametry měření' (Measurement Parameters) section contains input fields for TR , TE , T_1 kve, T_2 kve, T_1 tkáně, T_2 tkáně, T_1 trombu, T_2 trombu, r_1 CA, r_2 CA, and 'koncentrace CA' in mM. A 'Přepočet hodnot' (Recalculate Values) button is located below these fields. At the bottom left, the calculated values for T_1 and T_2 of the labeled thrombus are shown in ms. On the right side, there are two large empty boxes labeled 'Trombus s kontrastní látkou' and 'Trombus bez kontrastní látky'. A blue 'Analýza' (Analysis) button is positioned at the bottom right.

Obr. 3.2: Okno Simulačního Programu po otevření

Analýzy

Pro podrobnější analýzu zahrnující šum a hledání optimálních akvizičních parametrů slouží tlačítko *Analýza*, umístěné pod vykreslenými výřezy tepny. Po jeho zmáčknutí dojde k otevření druhého okna vytvořeného GUI - *Analýzy.m*. Ukázka okna *Analýzy* je vyobrazena na 3.3.

Do nově otevřeného GUI lze stiskem tlačítka *Přetažení dat* přenést hodnoty zapsané v editačních polích v *Simulačním programu*, dojde tak k předvyplnění relaxačních časů a relaxivit v levé části okna, již dříve předpřipravených. Zároveň dojde k vyplnění podokna *Hodnoty z reálného měření*, kam jsou zadány parametry TR , TE , T_1 , T_2 a SNR , které byly získány v reálném měření. Hodnoty jsou přejaty z Měření 1. Na základě takto vypsaných hodnot dojde k vytvoření šumu pro simulovaná data blížícímu se zadanému SNR .

Hodnoty akvizičních parametrů TR a TE je třeba doplnit, doplňují se v podokně *Kombinace TR / TE* . Akviziční parametry lze doplnit jako pouze dvě přesné hodnoty, tak i jako určité rozmezí. Rozmezí se vyplňuje buď vypsáním všech hodnot do hranatých závorek, nebo krokově pomocí dvojtečky. Jedná se o hodnoty, kterých se má následující analýza týkat.

V GUI *Analýzy* se dále nachází v pravé části 4 tlačítka.

Tlačítko *CNR - Contrast to Noise Ratio*, vypočítá a následně vykreslí buď 3D mapu CNR pro případ, kdy obě zadané kombinace TR a TE obsahují více než jednu hodnotu. V případě jednoho z parametrů zadaného jako jedna hodnota a druhého jako vektor hodnot dojde k vykreslení 2D CNR mapy. Pro případ zadání jedné hodnoty TR a jedné hodnoty TE je výsledné CNR pouze vypsáno v dialogovém okně.

Tlačítko *SNR - Signal to Noise Ratio* funguje na podobném principu, jako předchozí CNR , nicméně dochází zde k výpočtu SNR . Stejně jako pro CNR i zde dochází k vykreslení 3D mapy v případě TR a TE zadaných ve vektoru a k vykreslení 2D grafu při kombinaci TR a TE jako vektor plus jedna hodnota. Pro kombinaci jedné hodnoty TR a jedné hodnoty TE dojde i zde k vypsání vypočteného SNR v dialogovém okně.

Tlačítko *Vykreslení* přepočítá hodnoty z editačních polí do intenzit signálů podle 3.3 a následně vykresluje do samostatného okna jednotlivé simulované obrazy. Pokud je celkový počet možných kombinací TR a TE menší než 50, dojde k vykreslení všech kombinací, v opačném případě jsou parametry TR a TE programem překrokovány a je vykresleno pouze 50 obrazů s nově vytvořenými kroky TR a TE . Hodnota maximálně 50 obrázků byla zvolena empiricky, větší počet již nebyl čitelný. Všechny zobrazované simulace jsou zobrazeny ve stupních šedi, přeškálovány podle minima a maxima nacházejícího se v obraze, tedy černá odpovídá nejnižší hodnotě a bílá

nejvyšší hodnotě intenzity signálu v obrazu.

Uložit data je zde pro případ následných kombinací T_1 a T_2 váhovaných obrazů. Po jeho stisku dojde k otevření okna s možností zvolení adresáře na uložení matice, do kterého bude uložena realizovaná simulace. Uložení je možné pouze v případě, kdy je zadána jedna hodnota TE a jedna hodnota TR .

Obr. 3.3: Okno Analýzy po otevření

3.3.2 Funkce programu

Originální data pro fantom cévního řečiště s neznačeným trombem byla přejata z Měření 1. V prostředí Matlab v. 2017 byl zobrazen řez fantomem s trombem a za pomoci funkce *roipoly* byla vytvořena maska zobrazující trombus, cévu a okolní tkáň. Tato maska je brána v celém programu jako referenční pro jednotlivé pozice.

Výpočet intenzity signálu

Po stisku tlačítek zodpovídajících za výpočet intenzity signálu dojde k načtení zadaných parametrů TE , TR , T_1 , T_2 , r_1 , r_2 a c_{CA} do proměnných vytvořených v programu. Pro variantu trombu značeného kontrastní látkou dojde nejprve k přepočtu hodnot T_1 a T_2 , které zvolené relaxivity kontrastní látky a její koncentrace ovlivní. Na základě těchto parametrů jsou vypočítány relaxační poměry R_1 a R_2 dle rovnic uvedených v teoretické části, pro lepší orientaci opět uvedeny i zde

$$R_1 = R_{1,nativní} + r_1 \cdot [CA], \quad (3.1)$$

$$R_2 = R_{2,nativní} + r_2 \cdot [CA]. \quad (3.2)$$

Relaxační časy T_1 a T_2 závislé na kontrastní látce jsou následně získány jako převrácené hodnoty relaxačních poměrů R_1 a R_2 získaných z rovnic 3.1 a 3.2.

V okně *Simulačního programu* z důvodu vykreslování signálových intenzit značeného i neznačeného trombu probíhá odděleně, v okně *Analýzy* je již tento výpočet spojen do jednoho, kdy pro neznačený trombus stačí zadat koncentraci kontrastní látky $c_{CA} = 0$ mM.

Výpočet jednotlivých intenzit signálu pro zadané hodnoty je pak realizován za použití rovnice [4]

$$SI = k \cdot \rho \cdot (1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2}}, \quad (3.3)$$

kde k je koeficient úměrnosti, ρ je protonová hustota sledované tkáně, za T_1 , T_2 jsou dosazené relaxační časy konkrétní tkáně z editačních polí a TR a TE jsou perioda opakování a echo čas.

Takto vypočtené intenzity jsou buď použity k dalším výpočtům, v případě následného vykreslení vloženy na pozice odpovídající krvi, trombu a tkáně a zobrazena pomocí funkce *imshow*.

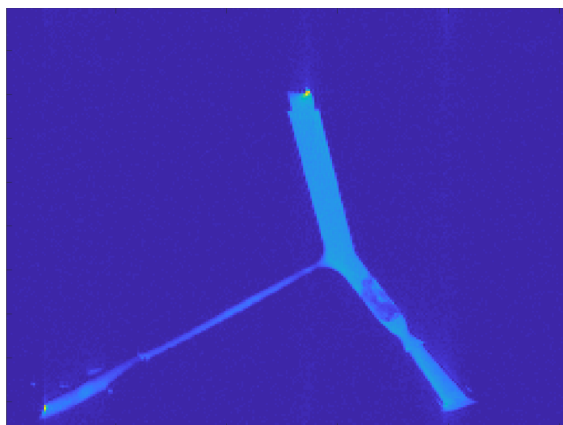
SNR

V druhé části programu se do simulací započítává šum. Ten je zadáván pomocí poměru *SNR* - *Signal to noise ratio*. Jedná se o matematické vyjádření poměru intenzity signálu v daném obraze ku zatížení tohoto obrazu šumem. Čím vyšší je intenzita signálu a čím nižší je šum v obraze, tím vyšší bude celkový poměr, tím lépe by měly být vidět okem detaily, které by při vysokém šumu (a nízkém *SNR*) zůstaly v šumu ukryty.

SNR je počítáno podle rovnice

$$SNR = \frac{M_{signál}}{STD_{šum}}, \quad (3.4)$$

kde $M_{signál}$ odpovídá naměřené střední hodnotě intenzity signálu z oblasti obsahující jeden typ tkáně, schopné produkovat MR signál a $STD_{šum}$ odpovídá směrodatné odchylce hodnot z naměřených dat v oblasti, která neprodukuje MR signál. Pro získání hodnoty *SNR* zadávané do programu byl vybrán řez pořízený během Měření 1. na průtočném fantomu, na kterém je uvízlý trombus dobře patrný. Jednalo se o 3. řez pořízený při $TR = 5500$ ms, $TE = 49$ ms. Pro ilustraci je tento řez vyobrazen na 3.4.



Obr. 3.4: 3. řez nasnímaný při $TR = 5500$ ms a $TE = 49$ ms

Tento řez sloužil jako předobraz masky poloh, odpovídajících sledovaným oblastem reprezentujícím trombus, cévu a okolní tkáň. Za střední hodnotu intenzity signálu $M_{signál}$ byl do 3.4 dosazen průměr hodnot braných z pozice vizuálně odpovídajících cévě. Do jmenovatele STD_{sum} , v 3.4 byla dosazena směrodatná odchylka hodnot z oblasti v řezu, pro kterou bylo předpokládáno, že neprodukuje MR signál. Na řezu 3.4 této oblasti odpovídal tenký sloupec u pravého kraje. Samotný silikonový fantom MR signál slabě produkuje, hodnotu výsledného SNR by tak ovlivnil. Pro názornost je zde uvedena tabulka 3.25, na které je patrný rozdíl mezi středními hodnotami a směrodatnými odchylkami intenzit signálů produkovaných silikonovým fantomem a oblastí, kde by MR signál neměl být produkovaný.

Tab. 3.25: Rozdíl ve středních hodnotách a směrodatných odchylkách pro okolní tkáň s různě vybranou oblastí

Střední hodnota celé oblasti kolem cévy a trombu	1.1936
Směrodatná odchylka celé oblasti kolem cévy a trombu	2.2730
Střední hodnota okrajové části	0.6961
Směrodatná odchylka okrajové části	0.3551

Takto bylo vypočítáno referenční $SNR = 71.6$, které je i následně dosazováno a používáno k řešení optimálních akvizičních parametrů pro jednotlivé T_1 a T_2 váhované experimenty zatížené šumem.

Programovému řešení hledání referenčního SNR odpovídá první část skriptu *OvereniSNRaCNR*.

SNR získané tímto způsobem lze zadat do odpovídajícího zadávacího pole v podokně *Hodnoty z reálného měření*, v okně *Analýzy*. Na základě zadaných relaxačních časů

T_1 , T_2 zvolené oblasti a akvizičních parametrů TR a TE ve stejném podokně je vypočítána intenzita signálu podle 3.3 dané tkáně. Ze SNR získaného z reálného měření a vypočítané intenzity signálu zvolené tkáně z rovnice 3.4 je dopočítána směrodatná odchylka STD_{sum} . Vypočítanou směrodatnou odchylkou je upraven šum vytvořený příkazem *randn*. Tento šum, jehož střední hodnota je 0 a směrodatná odchylka rovna směrodatné odchylce vypočítané je přičten k vypočítaným hodnotám intenzit signálu simulací.

Výsledný poměr SNR z takto vzniklé simulace je pro ověření opět dopočítán podle 3.4, kdy do čitatele je dosazena průměrná hodnota oblasti ze simulovaného obrazu odpovídající cévě a do jmenovatele je dosazena směrodatná odchylka vytvořeného šumu. Vypočítané hodnoty SNR jsou vykresleny do 3D grafu, 2D grafu, popřípadě pouze vypsány v závislosti na zadaných akvizičních parametrech v podokně *Kontrola TR/TE*.

CNR

CNR neboli *Contrast to noise ratio* je měřítko pro zhodnocení kontrastu obrazu. Zatímco SNR popisuje, jak moc je obraz zatížený šumem, CNR sleduje, jak moc se liší signálové intenzity jednotlivých oblastí v obraze, jak moc dobře je od sebe lze rozeznat a tudíž i jaký je výsledný kontrast. Na základě CNR tak lze odhadnout, která kombinace akvizičních parametrů bude oblasti trombu a cévy dobře rozlišovat a na výsledném obraze budou požadované oblasti dobře rozlišitelné vizuálně.

V programové části je CNR vypočítáváno ze signálových intenzit ovlivněných šumem, odpovídajícím jednotlivým oblastem. Pro výpočet je použit vzorec

$$CNR = \frac{M_{\text{oblast1}} - M_{\text{oblast2}}}{STD_{\text{sum}}}, \quad (3.5)$$

kde M_{oblast1} odpovídá průměrné hodnotě intenzity trombu, za M_{oblast2} je dosazena průměrná hodnota intenzity cévy a tento podíl je podělen směrodatnou odchylkou šumu vyskytujícího se v obraze. Výsledná hodnota nabývá jak pozitivních, tak negativních hodnot, v závislosti na intenzitách odečítaných oblastí. Záporné CNR se bude vyskytovat u obrazů váhovaných T_2 , kladné CNR bude u T_1 váhovaných simulací.

CNR je zde počítáno pro rozdíl signálových intenzit mezi trombem a cévou, nikoliv pro rozdíl okolní tkáně a trombu. Může se tak stát, že trombus je na vygenerované simulaci dobře patrný oproti okolní tkáni, program jej však nevyhodnotil jako akvizici s optimálním kontrastem. CNR vypočítané pro zadané kombinace pomocí vzorce 3.5 je následně vykresleno do grafu v samostatném okně.

3.3.3 Ověření SNR a CNR

Před přidáním šumu do vytvořeného programu bylo porovnáno SNR z reálných dat se SNR dat simulovaných. Dále bylo sledováno, zda obrazy vytvořené podle nalezených optimálních hodnot TR a TE , získaných na základě CNR , odpovídají optimálnímu kontrastu také v obraze. Programovému řešení této části odpovídá skript *OvereniSNRaCNR*.

Porovnání SNR simulovaných a reálných dat

Z dodaného reálného Měření 1. byla vybrána sekvence naměřených dat nasnímaných metodou VTR RARE, což je metoda, u které dojde k nasnímání jednoho TE s několika různými TR .

Hodnoty echo časů byly rovny $TE = [21, 35, 49, 63]$ a hodnoty repetičních časů $TR = [5500, 300, 2000, 1200, 700, 462.6]$. Z nasnímaných dat byl vybrán referenční řez, na kterém byl trombus uvízlý v cévě dobře patrný. Jedná se o referenční řez použitý pro výpočet SNR , vyobrazen je na 3.4.

Hodnoty SNR z reálného měření byly vypočítány postupně pro všechny kombinace TR a TE pouze pro 3. řez a vyneseny do tabulky 3.26. SNR bylo v každé iteraci počítáno jako poměr průměrné hodnoty oblasti vizuálně odpovídající cévě ku směrodatné odchylce z okraje obrazu, a byly vždy vyneseny do 3.26.

Následně bylo SNR vypočítané pro stejné kombinace TR a TE i u simulovaných dat.

- Byla vypočtena intenzita signálu pro simulovaná data podle rovnice 3.3 s akvizičními parametry TE a TR stejnými, jako pro 3. referenční řez, tedy $TR = 5500$ ms, $TE = 49$ ms a relaxačními časy T_1 , T_2 odpovídajícími hodnotám PBS naměřených v Měření 1. na neznačeném trombu 3.21.
- Na základě znalosti SNR z reálného řezu se stejnými akvizičními parametry byla vypočítána směrodatná odchylka šumu pro simulovaná data, podle rovnice 3.4.
- Funkcí *randn* byl vygenerován šum o stejném rozměru, jako originální obraz, tedy 192x256. Takto vytvořený šum má Gaussovské rozložení, se střední hodnotou rovnou 0 a směrodatnou odchylkou 1.
- Vygenerovaný šum byl vynásoben vypočítanou směrodatnou odchylkou pro simulovaná data. Pozměněný šum má střední hodnotu rovnou 0 a jeho směrodatná odchylka je rovna směrodatné odchylce vypočítané.
- Následně byla postupně vypočítána intenzita signálu PBS s hodnotami relaxačních časů T_1 a T_2 přejatých z dodaného měření na neznačeném trombu z Měření 1. (3.21). Kombinace TR a TE byly převzaty taktéž z dodaného reálného Měření 1.

- Ke každé vypočítané intenzitě signálu byl vždy přidán vypočítaný šum, který byl stejný pro všechny kombinace. Vzniklá matice měla rozměr 192x256 prvků.
- Pro každou vytvořenou kombinaci TR a TE bylo vypočítáno SNR podle výpočtu 3.4, kde do čitatele byl dosazen průměr z vytvořené matice a do jmenovatele směrodatná odchylka přidaného šumu. Takto získaná SNR byla vynesena do tabulky 3.26.

Hodnoty SNR vložené do tabulky 3.26 jsou zaokrouhleny na jedno desetinné místo. V tabulce 3.26 je vidět, SNR získané z reálných dat se v rámci konstantního TR drží na podobných hodnotách, celkově s klesajícím TR klesá i dosažená hodnota SNR . SNR simulovaných dat má podobnou tendenci poklesu s poklesem TR , na rozdíl od reálného měření je tento pokles výraznější i na konstantních hodnotách TR .

Dosažené hodnoty SNR simulovaných dat se hodnotám SNR získaného během reálného měření blíží, lze tedy předpokládat, že šum implementovaný do simulací bude odpovídat šumu v reálných měřeních.

Kontrola CNR

Následně byla provedena kontrola CNR , jednalo se převážně o vizuální kontrolu, zda obrazy vytvořené s optimálními akvizičními parametry mají lépe identifikovatelný trombus, než obrazy s ostatními akvizičními parametry. CNR je zde počítáno jako odečtená intenzita signálu krve (PBS, nebo okolí reprezentujícího prostředí cévy) od intenzity signálu trombu a následně je tento rozdíl podělen směrodatnou odchylkou šumu. CNR takto vypočítané tak říká, jak je trombus rozeznatelný od cévy, ne od okolní tkáně.

Na kontrolu byly zvoleny kombinace $TE = 49$ ms se všemi hodnotami TR , tedy $TR = [5500, 300, 2000, 1200, 700, 462.6]$ a následně také kombinace $TR = 5500$ ms a $TE = [21, 35, 49, 63]$.

- Pro výpočet hodnot CNR každé kombinace TR a TE byla vypočtena intenzita signálu všech oblastí podle vzorce 3.3.
- Následně byl přidán šum, jak je popsáno v předchozí kapitole. Vznikly tak tři matice o velikosti 192x256, každá odpovídající ve všech bodech intenzitě dané oblasti s různým ovlivněním šumem. (Výpočet CNR zde probíhá z matic pro omezení chyby z důvodu malého množství hodnot pro oblast trombu a cévy.)
- CNR pro jednotlivé kombinace bylo vypočítáno z rozdílu průměrných hodnot intenzit signálů trombu a cévy, podělené směrodatnou odchylkou šumu, za využití vzorce 3.5. Tyto hodnoty byly následně vyneseny do grafu.

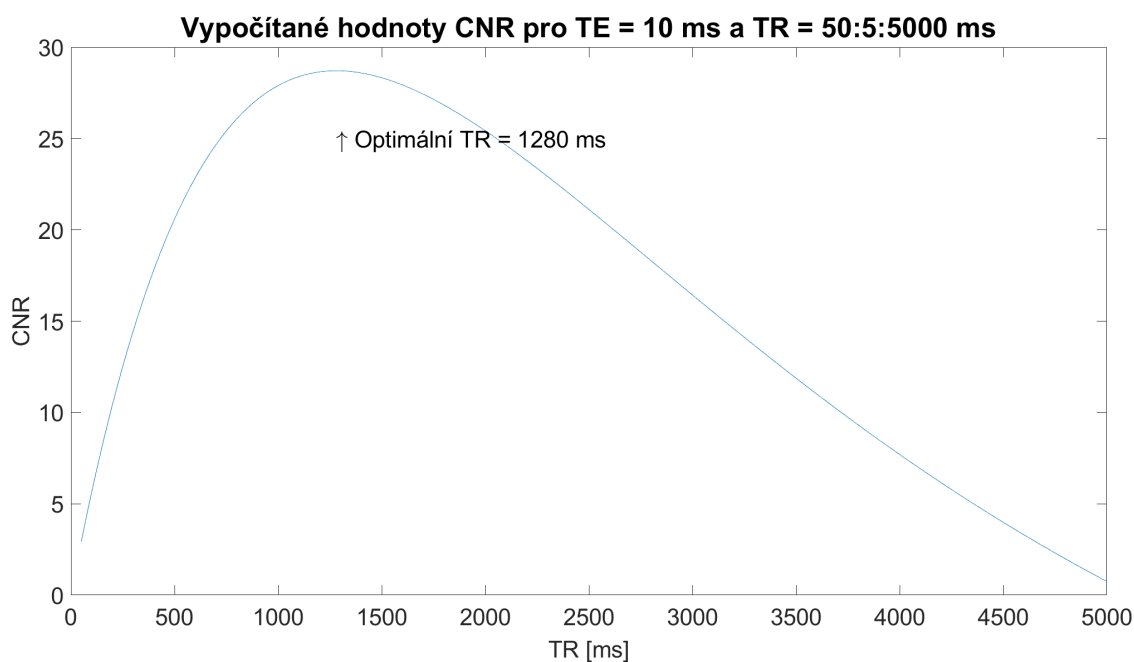
Pro vizuální kontrolu T_1 váhovaného obrazu byly relaxační časy ovlivněny kontrastní látkou, jedná se o EP-2104R, s hodnotami $r_1 = 5.94 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $r_2 = 36.7 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Tab. 3.26: Porovnání hodnot SNR pro reálná a simulovaná data

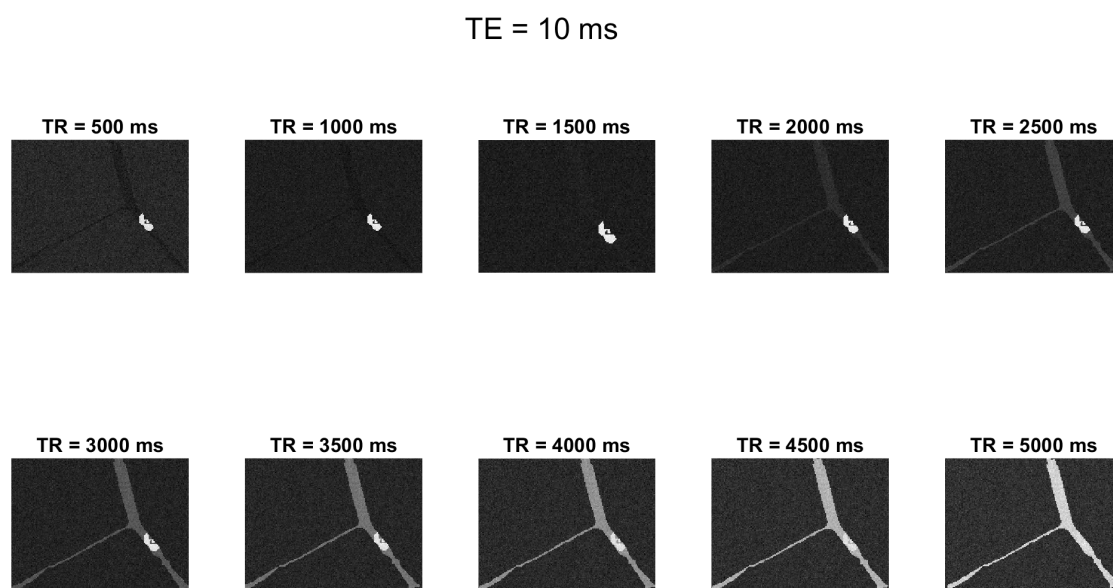
TR [ms]	TE [ms]	SNR reálných dat	SNR simulovaných dat
5500	21	64.4	83.1
5500	35	68.3	77.1
5500	49	71.6	71.6
5500	63	63.0	66.5
3000	21	51.5	63.0
3000	35	53.0	58.5
3000	49	51.2	54.3
3000	63	45.6	50.5
2000	21	40.5	48.7
2000	35	43.1	45.2
2000	49	39.7	42.0
2000	63	38.0	39.0
1200	21	29.2	33.1
1200	35	29.0	30.8
1200	49	26.7	28.6
1200	63	26.2	26.5
700	21	18.6	21.0
700	35	17.7	19.5
700	49	16.2	18.1
700	63	14.8	16.8
462.6	21	11.9	14.4
462.6	35	11.5	13.4
462.6	49	10.7	12.4
462.6	63	9.6	11.5

a o koncentraci $c_{CA} = 0.03$ mM. Kontrastní látka byla využita, jelikož pro $TE = 10$ ms dojde ke splynutí trombu a cévy, okem je trombus v cévě nerozeznatelný. Vypočítané hodnoty CNR odpovídají graficky, nicméně na vizuální kontrolu nejsou vhodné. Pro T_2 váhovaný obraz kontrastní látka využita nebyla, v tomto případě je možné porovnat CNR okometricky s obrazy bez ní.

Podle grafu na 3.5 vychází pro $TE = 10$ ms, s využitím kontrastní látky optimální $TR = 1280$ ms. Pro grafické zobrazení byly zvoleny jemnější kroky, než pro vyobrazení na 3.6. Při porovnání grafu a vykreslených simulací je trombus na obou obrazech okolo $TR = 1280$ ms viditelný. Optimální kombinace akvizčních parametrů nelze vizuálně jednoznačně určit, jednalo by se o subjektivní posouzení, které záleží na množství různých faktorů. Nicméně v oblasti hodnot TR pohybujících se v

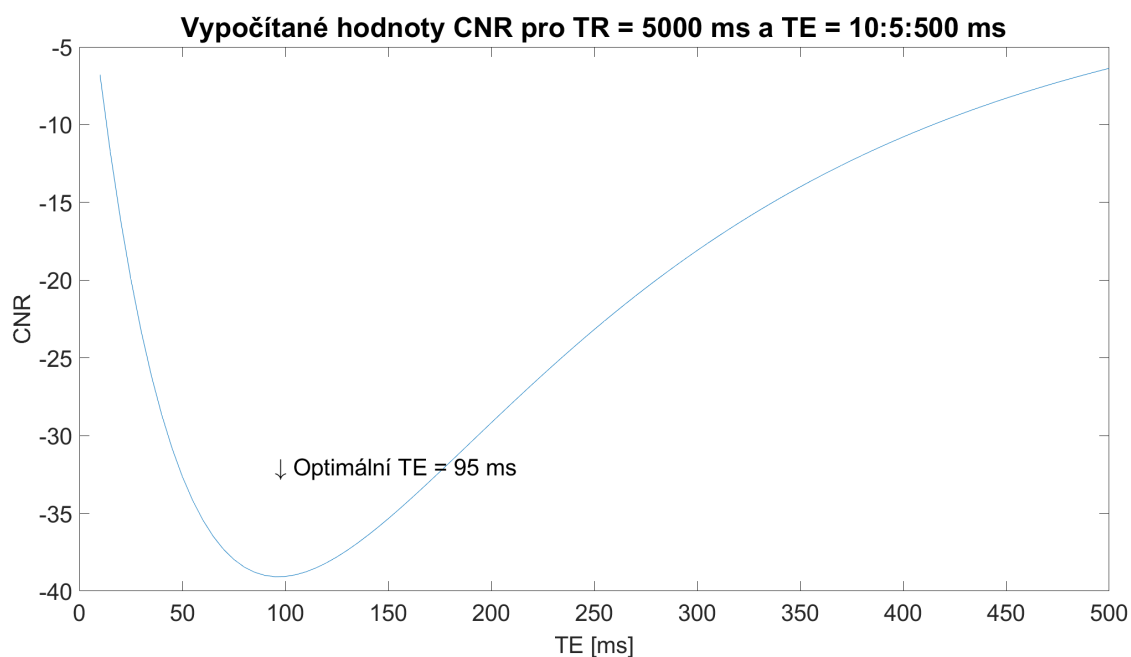


Obr. 3.5: Graf CNR pro různá TR a TE = 10 ms

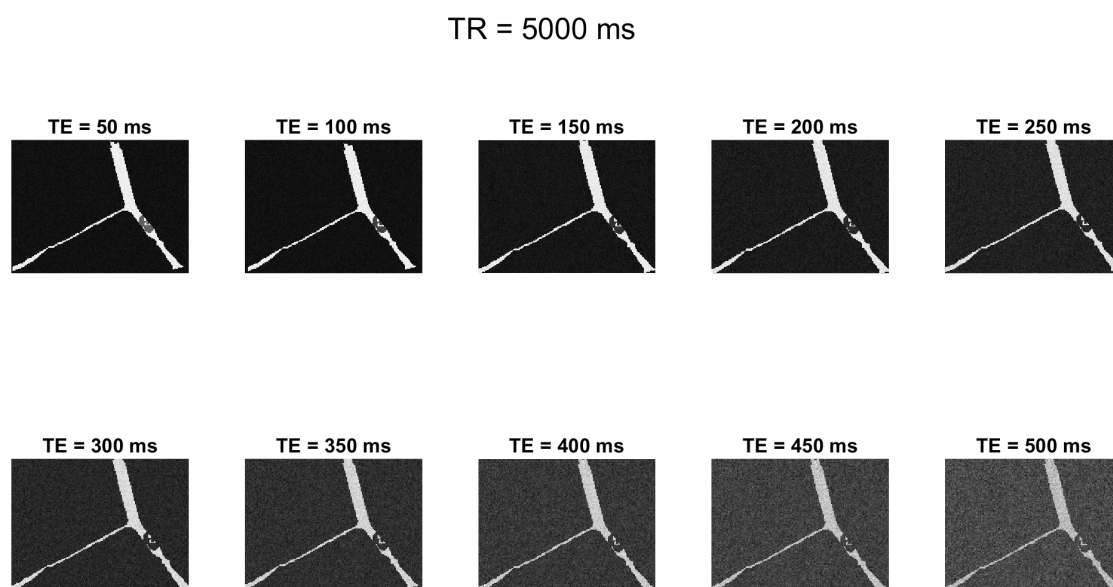


Obr. 3.6: Graf CNR pro různá TE a TR = 5000 ms

okolí optimálního CNR trombus patrný je, jak lze vidět na 3.6. Ve vyšších hodnotách TR klesá CNR , zároveň i na vykreslených obrazech trombus a céva splývají. Pro T_2 váhovaný experiment vyšlo pro $TR = 5000$ ms vyšlo optimální $TE = 95$ ms, podle grafu na 3.7. Kombinace mající hodnoty blízké optimálnímu TE mají vizuálně



Obr. 3.7: Graf CNR pro různá TE a TR = 5000 ms



Obr. 3.8: Graf CNR pro různá TE a TR = 5000 ms

kontrast dobrý, trombus je viditelný subjektivně relativně dobře až do $TE = 200$ ms. V této kombinaci je intenzita signálu trombu zeslabena, při vyšších hodnotách TE se blíží k hodnotě intenzity cévy.

Vizuální posouzení není možné udělat objektivně, do CNR se promítá rozdíl sig-

nálových intenzit trombu, krve a zároveň úroveň šumu. V tomto experimentu se jedná hlavně o kontrolu, zda vypočítané optimální CNR odpovídá subjektivně nejlepšímu kontrastu při zohlednění úrovně šumu. Z této kontroly CNR lze usoudit, že vypočítané hodnoty při vizuální kontrole odpovídají.

3.4 Kombinování T_1 a T_2 váhovaných obrazů

Po nalezení optimálních parametrů akvizice pro jednotlivé experimenty, určených podle CNR , lze vytvořené simulované obrazy uložit a následně, za použití skriptu *T1wT2wKombinace* sledovat, zda není možné dosáhnout vylepšení kontrastu kombinací těchto dvou realizací. Tato kombinace z obou simulovaných obrazů je vypočítána jako

$$Kombinace_{T_1, T_2} = váha1 \cdot T1w + váha2 \cdot invertT2w, \quad (3.6)$$

kde $T1w$ je matice odpovídající T_1 váhovanému obrazu, $invertT2w$ je T_2 váhovaný obraz invertovaný podle maxima, tedy v daném obraze je vždy nalezeno globální maximum a celý obraz je od tohoto maxima odečten. Je tak docíleno toho, že nejvyšší hodnoty jsou převedeny na nejnižší a naopak - negativní kontrast je převeden na pozitivní. Invertování je zde použito pro následné kombinace, aby oba skládané obrazy měly vždy stejný typ kontrastu a nedošlo k součtu pozitivního a negativního kontrastu, který by vedl k celkově nižšímu CNR . $Váha1$ a $váha2$ jsou hledány podle dosaženého CNR a dávají různou důležitost T_1 a T_2 simulacím v jejich kombinacích.

Při použití skriptu *T1T2Kombinace* se zadávají názvy matic, odpovídající simulovaným datům. Uživatelem je dále zadána $váha1$ jako vektor hodnot v rozmezí $\langle 0,1 \rangle$, $váha2$ je dopočítána, aby se celkový součet každé kombinace obou váh vždy rovnal jedné. Po spuštění skriptu dojde k výpočtu jednotlivých kombinací obou realizací s různým váhováním a pro každou realizaci je vždy vypočítána hodnota CNR podle vzorce 3.5. Získané hodnoty CNR pro všechny kombinace jsou vykresleny do grafu v závislosti na hodnotách $váhy1$, dle optimálního CNR jsou dále určeny $váha1$, $váha2$ a výsledný obraz kombinující obě realizace s určenými váhami je vykreslen. Pro přehlednost a porovnání jsou vykresleny i načtené realizace. Získané CNR se bude pohybovat v kladných hodnotách, bude indikovat pozitivní kontrast trombu, jelikož kombinace vychází z různě váhovaného součtu T_1 váhovaných experimentů. (Díky invertování T_2 váhované simulace dojde k přiblížení se hodnotami k T_1 váhované simulaci.)

V druhé části jsou programem vyobrazeny všechny kombinace pro $váhu1$ a $váhu2$,

pokud jich je méně než 50. V opačném případě je jejich počet snížen na maximální množství 50 obrazů, pro přehlednost.

3.5 Analýzy s použitím vytvořeného GUI

S pomocí vytvořeného GUI byly udělány analýzy pro nalezení optimálních akvizičních parametrů s použitím hodnot nalezených během vytvořené rešerše. Dále byly použity hodnoty z dodaných reálných měření.

Pro výpočet směrodatné odchylky, která ovlivňuje přidávaný šum byly do *Hodnot z reálného měření* v okně *Analýzy* dosazeny relaxační časy T_1 a T_2 pro PBS, naměřené během Měření 1. na neznámeném trombu (uvedené v 3.21). Do akvizičních parametrů TR a TE byly dosazeny časy z 3. referenčního řezu, opět z Měření 1., tedy $TE = 49$ ms a $TR = 5500$ ms. Z tohoto řezu je také bráno $SNR = 71.6$ (3.26). Toto SNR je použito pouze pro intenzitu hlavního magnetického pole $B_0 = 9.4$ T, pro zbylé hodnoty se předpokládá, že hodnota SNR je přímo úměrná indukcí magnetického pole a SNR je přepočítáno dle vzorce

$$\frac{SNR_1}{SNR_2} = \frac{B_{0,1}}{B_{0,2}}. \quad (3.7)$$

Při hledání optimálních akvizičních parametrů pro T_1 váhované obrazy je vycházeno z $TE = 10$ ms, což je dostatečně nízká hodnota na to, aby byl jev T_2 relaxace pro dané relaxační časy zanedbatelný, zároveň jde o typicky nejnížší nastavitelnou hodnotu TE pro standardní spin echo experimenty a podle optimálního CNR je hledána hodnota TR . U hledání optimálních akvizičních parametrů pro T_2 váhované obrazy je vycházeno z $TR = 5000$ ms, z typické maximální hodnoty TR pro T_2 váhované zobrazování, která je ještě přijatelná z hlediska délky akvizice. Hodnota TE je poté opět určena za pomoci optimálního CNR .

3.5.1 Analýzy na základě rešerše

Jako parametry zvolené pro analýzu na základě rešerše byly vybrány ty, u kterých byly vždy nalezeny všechny potřebné hodnoty. Z nich byly na analýzu následně zvoleny pouze kontrastní látky EP-2104, Gd-DTPA-BOA, a LIBS-MPIO. Tyto tři kontrastní látky byly zvoleny, jelikož každá reprezentuje různou skupinu kontrastních látek, odlišujících se složením (EP-2104R je nízkomolekulární kontrastní látka, zatímco Gd-DTPA-BOA reprezentuje nanočástice. Obě látky jsou na bázi gadolinia, zatímco LIBS-MPIO obsahuje mikročástice oxidu železitého), nebo vlivem na cílové tkáně (EP-2104R a Gd-DTPA-BOA jsou pozitivní kontrastní látky, LIBS-MPIO je

negativní kontrastní látka).

V analýze vycházející z nalezených hodnot je z těchto hodnot i vycházeno, tedy relaxační časy tkání a relaxivity kontrastních látek jsou brány z tabulek 3.1 - 3.20. Koncentrace vychází přímo z literatury, popřípadě jsou z ní odvozeny.

Analýza pro EP-2104R

EP-2104R je pozitivní kontrastní látka, zkracuje primárně relaxační čas T_1 . V důsledku toho bude výsledná intenzita signálu vyšší oproti stejné látce bez této kontrastní látky (lze odvodit z 3.3). Trombus ovlivněný touto kontrastní látkou by tak měl být světlejší oproti své neznačené variantě, ideálně i proti svému okolí.

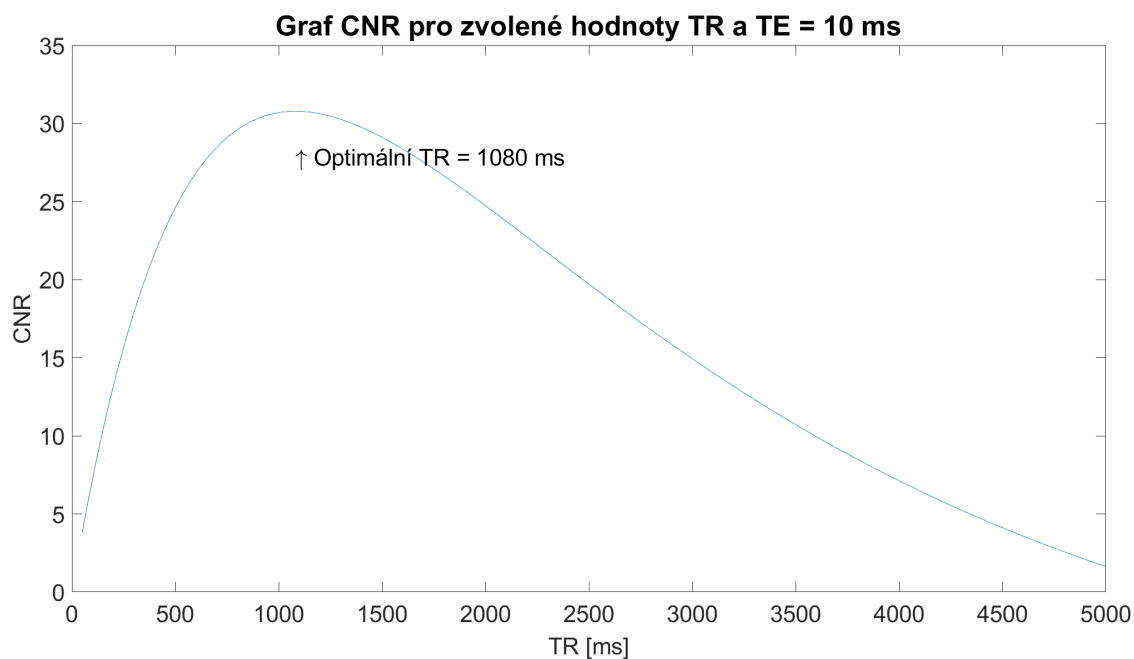
Koncentrace kontrastní látky byla zvolena $c_{EP-2104R} = 30 \mu\text{M}$, jelikož EP-2104R se váže na fibrin v poměru 1:1 a v jednom trombu je koncentrace fibrinu většinou alespoň $c_{fibrin} = 30 \mu\text{M}$. [1] Při použití vyšší koncentrace EP-2104R by mělo docházet k dosažení vyšších hodnot CNR . Relaxivity této kontrastní látky jsou v tabulce 3.7 uváděny vždy pro jeden ion Gd^{3+} (jednu jednotku Gd-DOTA), každá molekula obsahuje 4 tyto jednotky, proto je nutné hodnoty relaxivit násobit čtyřmi.

Pro optimalizaci T_1 váhovaného zobrazování byl pro neznámé TR zvolen vektor hodnot 50:5:5000, $TE = 10 \text{ ms}$ a byl vykreslen graf popisující CNR těchto kombinací. Získaný graf CNR je vyobrazen na 3.9.

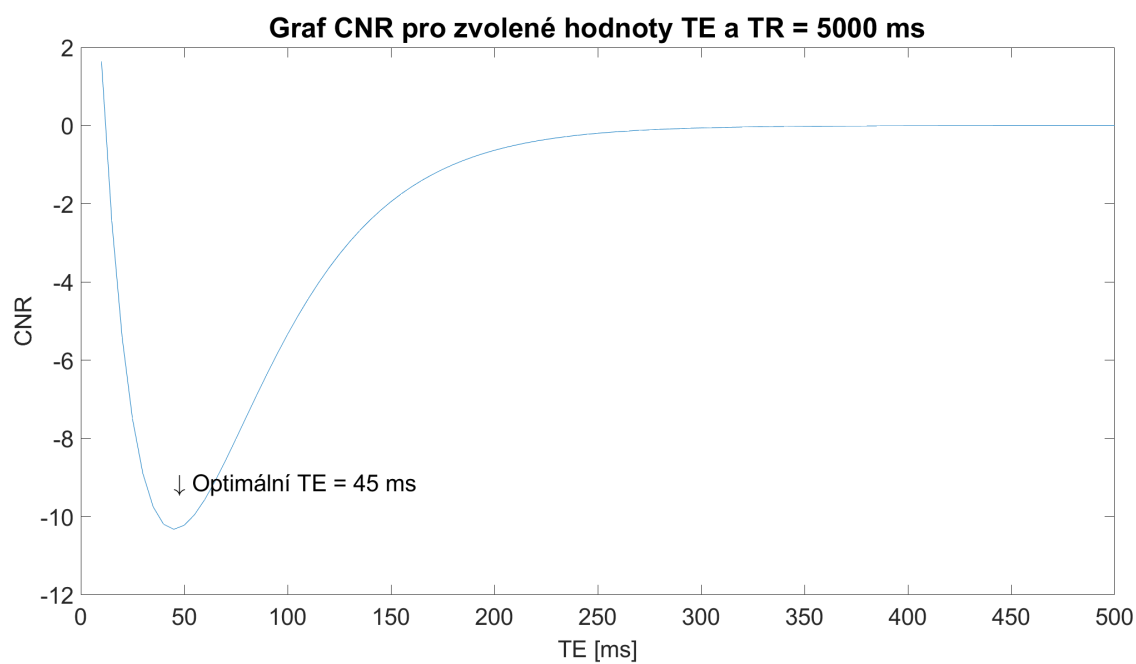
Z grafu lze vyčíst, že hodnota CNR se drží stále v pozitivních hodnotách, pro danou kombinaci je nejvyšší v blízkosti hodnoty $TR = 1080 \text{ ms}$. Tato hodnota udává, kdy se intenzity signálu trombu a okolní krve nejvíce liší.

Následně, pro optimalizaci T_2 váhovaného zobrazování byla zvolena jako fixní hodnota $TR = 5000 \text{ ms}$ a TE jako vektor hodnot 10:5:500. Z výsledného grafu reprezentujícího CNR na 3.10 lze vyčíst, že pro TE se optimum pohybuje v blízkosti 45 ms. Absolutní hodnoty dosaženého CNR jsou velmi rozdílné, T_1 váhovaný experiment má optimální CNR přibližně třikrát vyšší, než T_2 váhovaný experiment. Toto může být způsobeno právě použitím pozitivní kontrastní látky, která nebude mít velký vliv na relaxační čas T_2 .

Matice reprezentující takto zvolené optimální akviziční parametry byly uloženy a následně použity pro kombinaci obrazů. $Váha1$ je předvolena jako 0:0.01:1, $váha2$ se z ní dopočítávala do součtu rovnému jedné. Na 3.11 je vyobrazena v prvním okně ukázka T_1 váhovaného obrazu, v druhém je T_2 váhovaná simulace a v posledním je výsledná kombinace obou předchozích simulací. V T_1 váhovaném zobrazení je vidět, že intenzita signálu trombu je výrazně vyšší, než signál z okolní tkáně. Oproti tomu v T_2 zobrazení je intenzita nižší, než okolí. Zároveň při této kombinaci je trombus patrný, obraz je ale mnohem více zašumělý. Výsledný obraz kombinující T_1 a T_1 váhované realizace je vypočítán podle 3.6, optimální parametry $váhy1$ a $váhy2$ byly



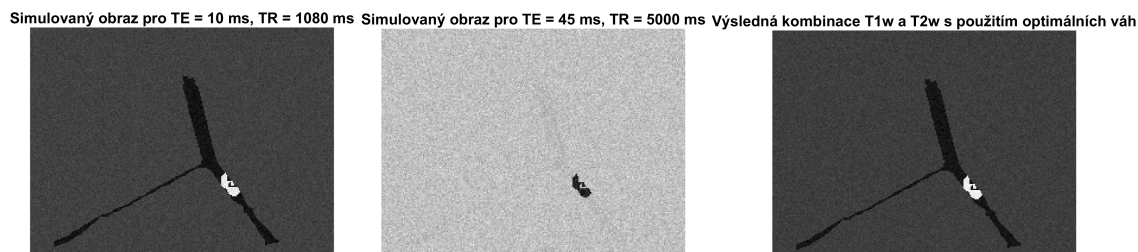
Obr. 3.9: Vykreslení CNR v závislosti na TR [ms], pro EP-2104R



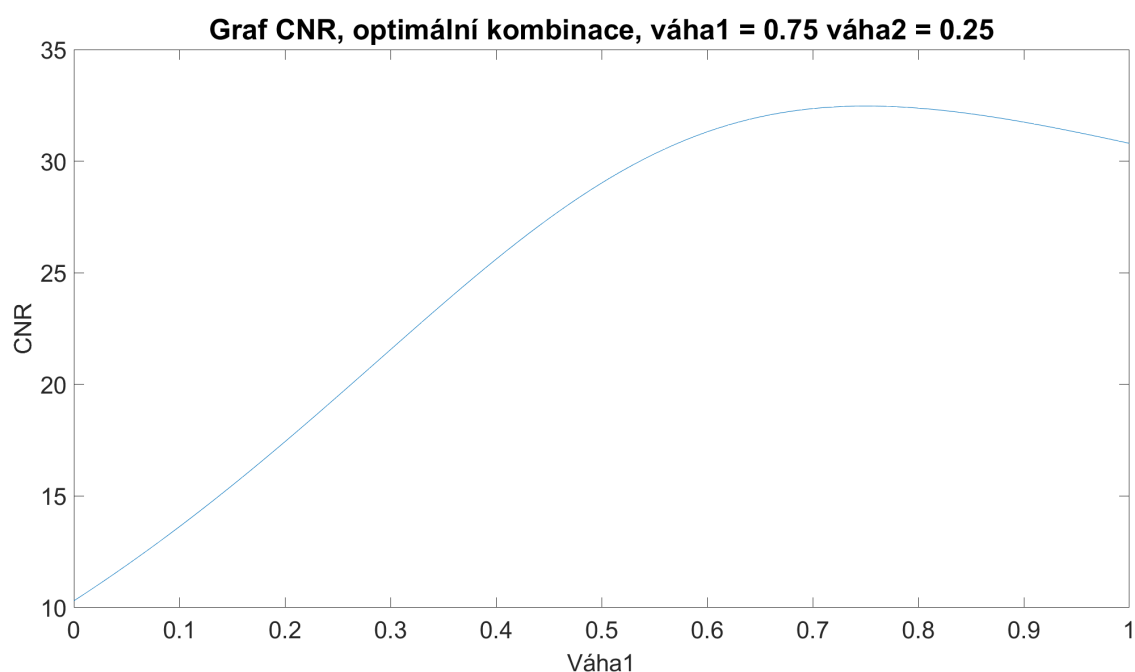
Obr. 3.10: Vykreslení CNR v závislosti na TE [ms], pro EP-2104R

určeny opět podle vypočteného CNR . Samotné CNR pro kombinovanou variantu je vyobrazeno na 3.12. Z něj je patrné, že kombinací dosažené CNR je o trochu vyšší,

než pro T_1 váhovaný obraz. Zároveň T_1 váhovaný obraz má na výsledné kombinaci vyšší podíl, než T_2 váhovaná simulace. V tomto případě, kdy je kontrastní látka výrazně citlivější pro T_1 váhované zobrazení, nepřináší kombinace T_1 a T_2 váhování žádnou výhodu.



Obr. 3.11: Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T_1 , T_2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro kontrastní látku EP-2104R



Obr. 3.12: CNR pro různé kombinace váh, pro kontrastní látku EP-2104R

Analýza pro Gd-DTPA-BOA

Gd-DTPA-BOA obsahuje gadolinium, její chování by tak mělo reflektovat pozitivní kontrastní látku a při jejím použití by tedy mělo docházet ke zvyšování intenzity

signálu cílové tkáně. Pro simulaci byla vybrána velikost intenzity hlavního magnetického pole $B_0 = 1.5$ T, použité hodnoty relaxačních časů pro nezačený trombus, krev, okolní šedou hmotu mozkovou a pro relaxivity Gd-DTPA-BOA jsou tak voleny s ohledem na tuto velikost magnetického pole. Koncentrace použitá pro vytvořené analýzy byla vypočítána z hodnot rozdílu relaxivit mezi tkání ovlivněnou a neovlivněnou touto kontrastní látkou ([50]) a byla stanovena na $c_{Gd} = 25.4237$ μM .

Vzhledem k rozdílné velikosti intenzity hlavního magnetického pole B_0 oproti reálnému měření, vůči kterému je přidáván šum, je hodnota SNR přepočítána podle rovnice 3.7 na hodnotu $SNR = 11.4$. Hodnoty okolní krve dosazované do výpočtů odpovídající směrodatné odchylky jsou taktéž přizpůsobeny intenzitě hlavního magnetického pole $B_0 = 1.5$ T a brány z 3.1-3.3.

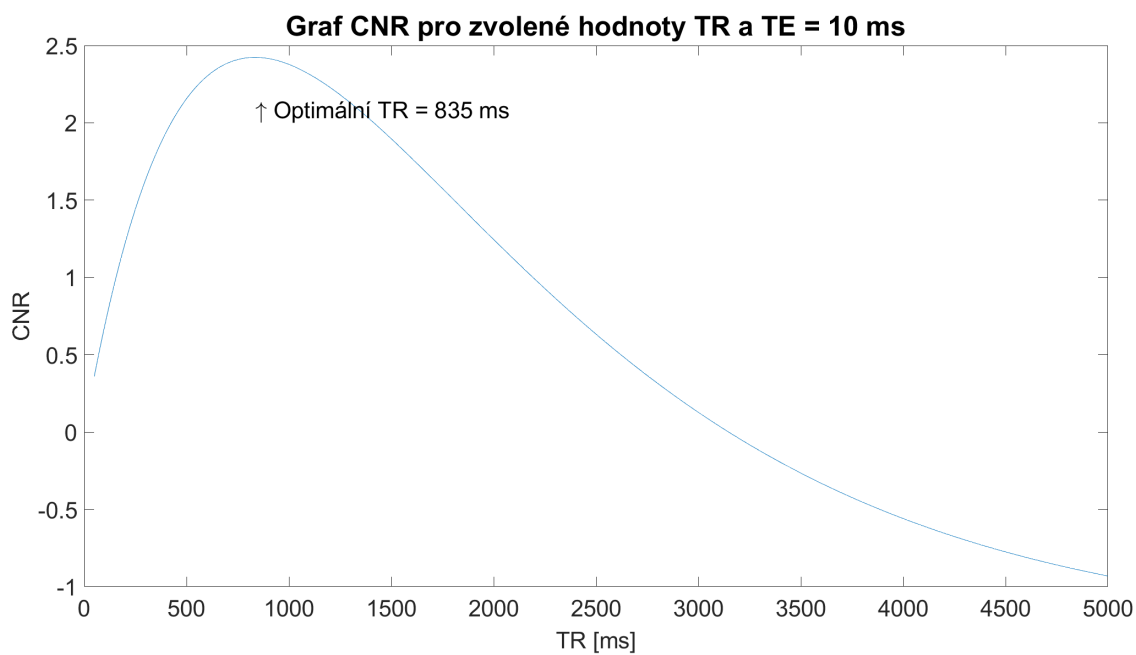
Tato analýza vychází ze zjednodušeného předpokladu stejné geometrie, stejného rozložení při snímání, stejné velikosti voxelu, stejné RF cívký jako u měření při $B_0 = 9.4$ T. V tomto případě je analýza více odhad či předpoklad.

Při hledání optimálního TR při T_1 váhované akvizici vyšlo dle grafu CNR na 3.13 $TR = 835$ ms a při T_2 váhované akvizici vyšlo optimální $TE = 130$ ms, jak je možno vidět na 3.14. Pro T_2 váhovaný experiment je výsledné CNR v absolutní hodnotě přibližně dvakrát vyšší, než pro T_1 váhovaný experiment, oproti předchozí simulaci jsou pak hodnoty dosažených CNR celkově nižší. Celkový pokles CNR by mohl být zapříčiněn nižší intenzitou B_0 , roli zde ale může hrát i špatný předpoklad přepočtu SNR .

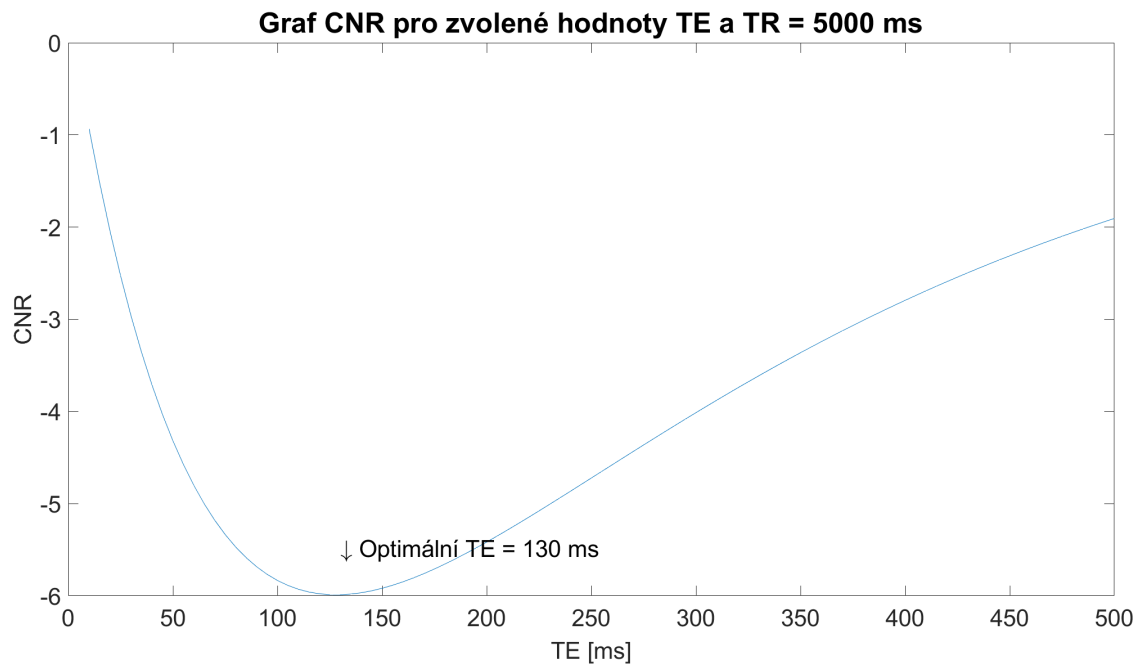
Na vizuální reprezentaci na 3.15 je v prvním okně vidět T_1 váhovaná simulace, kde je trombus oproti okolí světlejší, celý obraz je ale velmi zatížen šumem. Dále, ve druhém okně je vykreslena T_2 váhovaná simulace, kde je naopak intenzita signálu trombu nižší oproti cévě, šum distribuovaný v tomto obraze je vizuálně nižší, než na T_1 váhovaném, ale stále patrný. Kombinace z obou experimentů je zobrazena ve třetím okně, zde je úroveň distribuovaného šumu na podobné úrovni, jako u absolutní hodnoty CNR u T_2 váhované simulace. Na viditelně vyšším zastoupení šumu v simulovaných obrazech má vliv intenzita magnetického pole B_0 a tudíž i nižší hodnota SNR . Zároveň se ale vychází z předpokladu poklesu SNR úměrnému pouze poklesu indukce hlavního magnetického pole B_0 , vliv ostatních podmínek okolí není do předpokladu zahrnutý.

Grafické znázornění CNR pro kombinovanou variantu z obou simulací je na 3.16. Z grafu je patrné, že ve výsledné kombinaci se z dvou třetin podílí T_2 váhovaná realizace, T_1 váhovaný obraz se podílí pouze jednou třetinou. Z toho plyne, že ačkoliv je uvedená kontrastní látka určena pro T_1 váhované zobrazení, je ve skutečnosti citlivější na T_2 váhování. Toto je patrné i z uvedených relaxivit v 3.8, kde je $r_2 > r_1$. Kombinace T_1 a T_2 váhovaných obrazů se v tomto případě podílí na vylepšení kontrastu, v absolutní hodnotě je zde výsledná hodnota CNR nejvyšší, stále je ale velmi

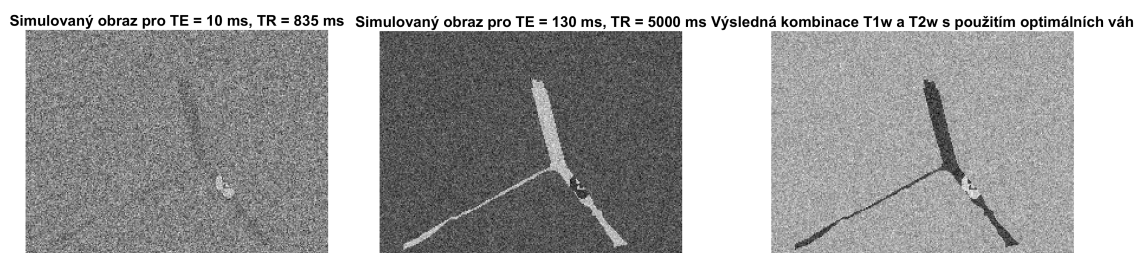
blízká absolutní hodnotě CNR dosažené při T_2 váhovaném experimentu.



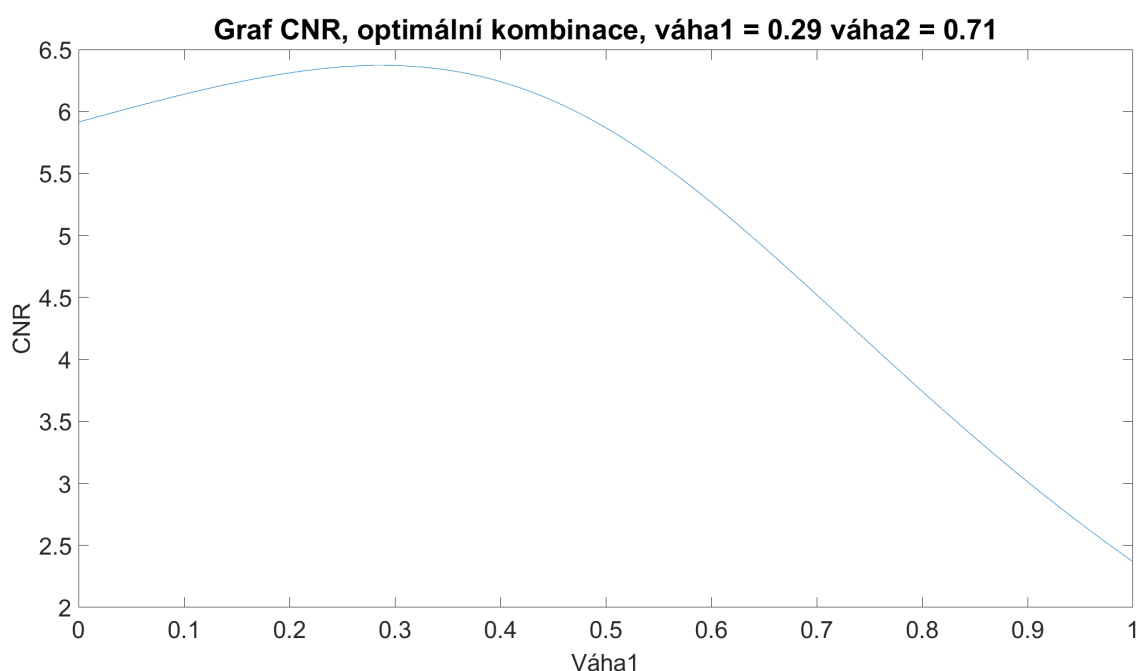
Obr. 3.13: Vykreslení CNR v závislosti na TR [ms], pro Gd-DTPA-BOA



Obr. 3.14: Vykreslení CNR v závislosti na TE [ms], pro Gd-DTPA-BOA



Obr. 3.15: Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T1, T2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro Gd-DTPA-BOA



Obr. 3.16: CNR pro různé kombinace váh, pro Gd-DTPA-BOA

Analýza pro LIBS-MPIO

Kontrastní látka LIBS-MPIO je na rozdíl od dvou předchozích negativní, tudíž bude ovlivňovat primárně T_2 relaxační čas a intenzitu výsledného signálu snižovat. Tkán ovlivněná touto kontrastní látkou by měla být tmavší, než tkáň neznačená. Koncentrace LIBS-MPIO byla převzata z [29], $c_{LIBS-MPIO} = 0.21$ mM.

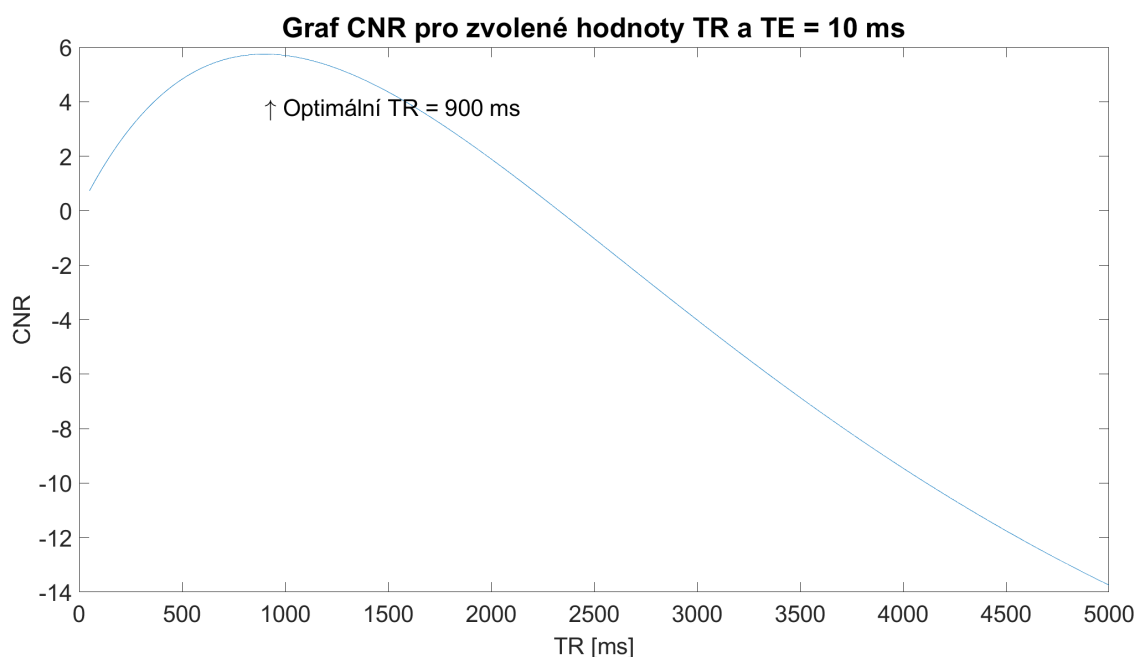
Při optimalizaci T_1 váhovaného experimentu vyšlo $TR = 900$ ms. Z grafu na 3.17 je dále vidět, že nejvyšší dosažená hodnota CNR je lehce pod 6, naopak, přibližně od hodnoty $TR = 3000$ ms hodnota CNR klesá do rozsahu v absolutní hodnotě vyšší, než dosažené maximum, kontrast trombu se překlápí do negativních hodnot. Tato oblast negativních hodnot CNR odpovídá převládání T_2 relaxace nad T_1 relaxací,

což reflektuje určení kontrastní látky jako negativní (pro T_2 váhování).

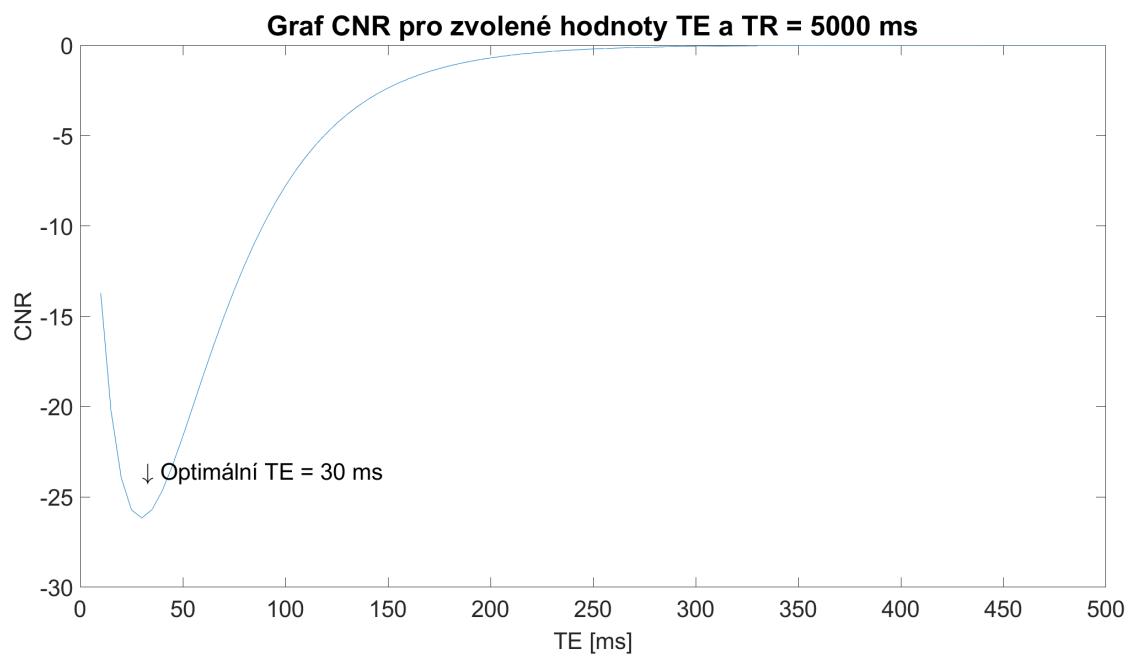
Oproti tomu, u T_2 váhovaného experimentu vyšlo $TE = 30$ ms a hodnota získaného CNR je v absolutní hodnotě více než čtyřikrát vyšší, než u T_1 váhování. T_2 relaxivita této kontrastní látky je oproti ostatním kontrastním látkám velice vysoká, zatímco ostatní relaxivity se pohybují řádově v jednotkách až desítkách $\text{mm}^{-1} \text{s}^{-1}$, tak pro LIBS-MPIO je $r_2 = 121.2 \text{ mm}^{-1} \text{s}^{-1}$, což bude mít za následek silný vliv na relaxační čas T_2 trombu. Z grafu CNR pro T_2 váhovaný experiment je dále vidět, že kontrast s rostoucím TE velmi rychle klesá, od hodnoty $TE = 200$ ms bude trombus od cévy nerozpoznatelný, kontrast je zde nulový.

Následná analýza kombinací T_1 a T_2 váhovaného experimentu ukazuje, že na výslednou kombinaci má mnohem větší vliv T_2 váhovaná simulace, jelikož v tomto případě je $váha_2 = 0.82$, zatímco $váha_1 = 0.18$, jak lze vidět na 3.19. Na vykreslených simulacích na 3.20 je vidět, že na T_2 váhované simulaci (uprostřed) je trombus patrný mnohem lépe, než na T_1 váhované simulaci (vlevo). Na výsledné kombinaci je pak docíleno vysoké hodnoty CNR a tím pádem i dobrého pozitivního kontrastu.

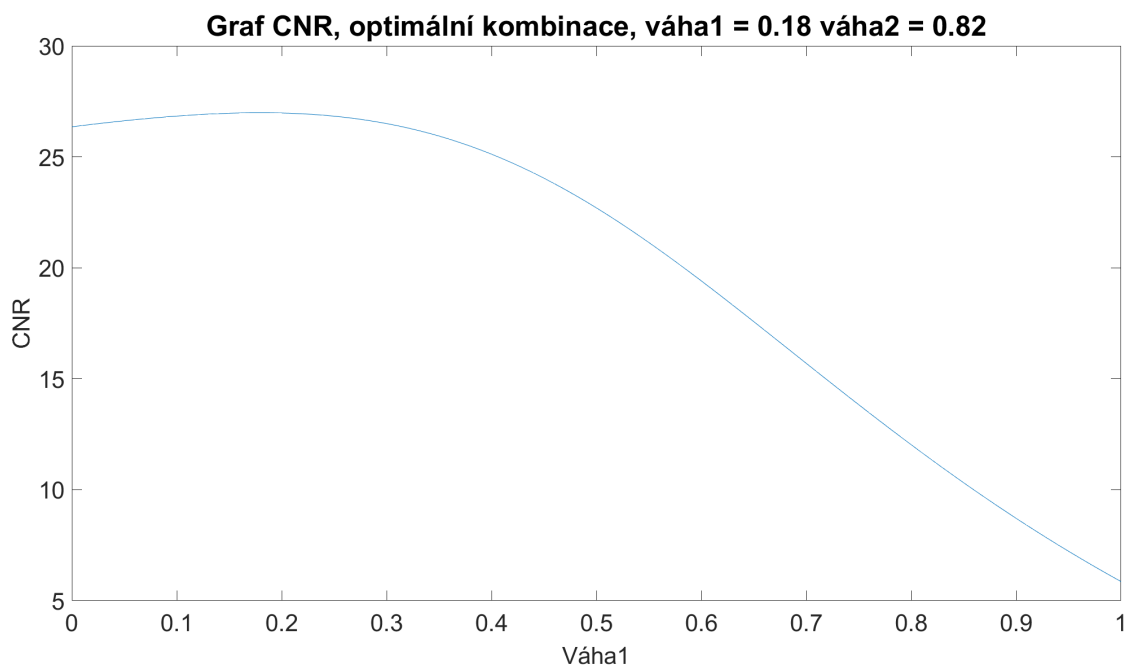
V tomto případě nebylo kombinací T_1 a T_2 váhovaných realizací dosaženo zvýšení kontrastu, absolutní hodnota CNR pro T_2 váhovanou simulaci se téměř neliší od CNR dosaženého kombinací obou realizací. Na výsledném obraze se z 80 % podílí invertovaný T_2 váhovaný obraz, T_1 váhovaný obraz tvoří zbylých 20 %.



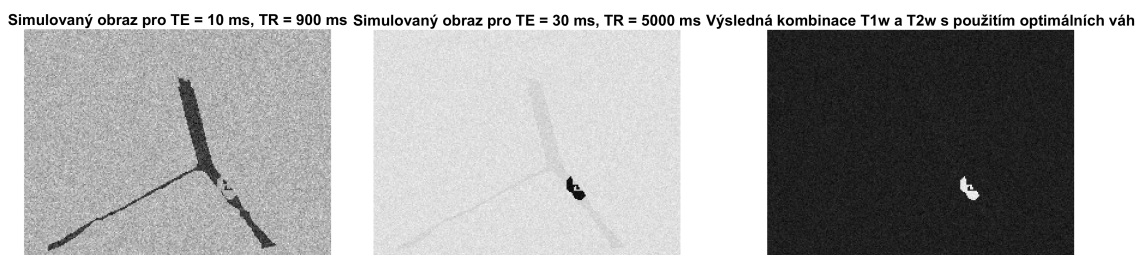
Obr. 3.17: Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T_1 , T_2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro LIBS-MPIO



Obr. 3.18: Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T1, T2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro LIBS-MPIO



Obr. 3.19: CNR pro různé kombinace váh, pro LIBS-MPIO



Obr. 3.20: Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T1, T2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro LIBS-MPIO

3.5.2 Analýzy na základě reálných měření

Hodnoty do analýzy na základě reálných měření vychází z naměřených dat, uvedených v tabulkách 3.22 - 3.24. Relaxační časy T_1 a T_2 byly naměřeny na simulovaných trombech s různými kontrastními látkami, hodnoty tak reprezentují již změněné relaxační časy. Do programu je vložena nulová koncentrace kontrastní látky, je počítáno pouze s naměřenými parametry trombu a okolní PBS/plasmy (3.22-3.24). Hodnoty okolní šedé hmoty mozkové zůstávají stejné, jako v případě analýz na základě teoretických hodnot, nemají na výpočet CNR vliv, jsou brány z 3.3.

Grafická zobrazení reprezentující získané hodnoty CNR z jednotlivých měření vyšly pro všechny tři analýzy velmi podobně. U T_1 váhovaných experimentů se dosažené CNR pohybuje na intervalu $\langle 10, 20 \rangle$. Pro Měření 2. a 3. v hodnotách $TR > 2500$ ms se CNR překlápí do negativního kontrastu, čímž bude ukazovat na převládání T_2 relaxace nad T_1 relaxací. Pro T_2 váhované experimenty jsou dosaženy hodnoty CNR v rozmezí $\langle -50, -60 \rangle$, u všech se jedná o rychlý pokles do optima a následný postupný návrat k nulovému rozdílu intenzit signálů. V následných kombinacích T_1 a T_2 váhovaných simulací dochází vždy vlivem převažujícího negativního kontrastu nad pozitivním i k převládajícímu vlivu T_2 váhovaného obrazu, T_1 váhovaný obraz má na výslednou realizaci minimální vliv.

Pro lepší přehlednost jsou tak uváděny pouze grafické reprezentace CNR pro jednotlivé experimenty a získané obrazové simulace pouze z Měření 1.

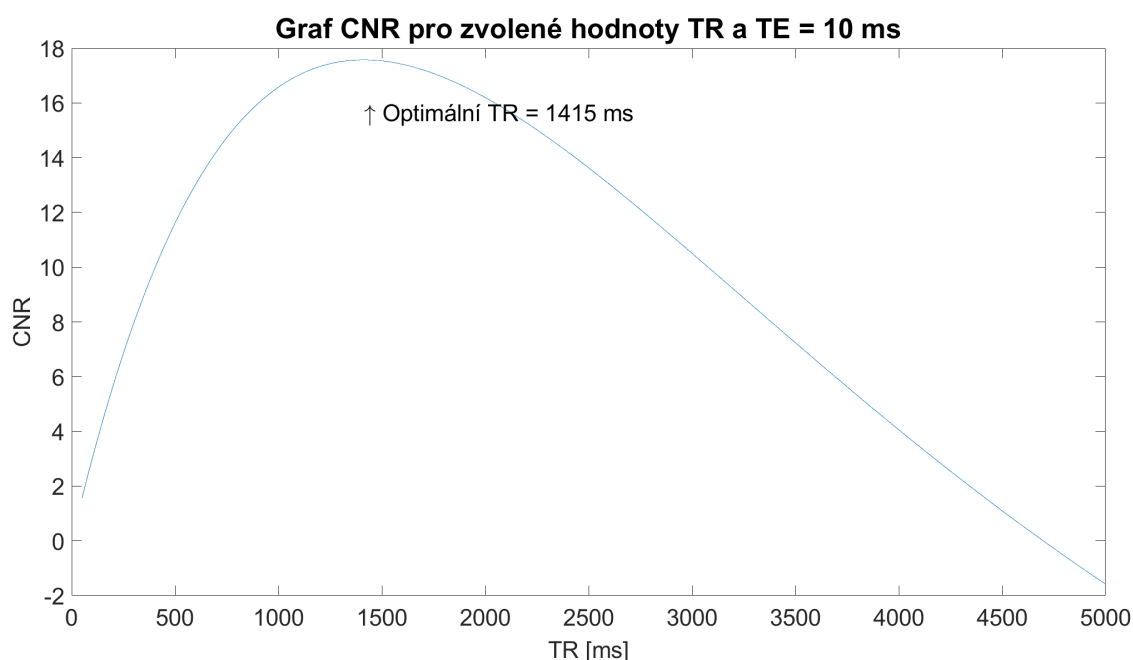
Analýza pro Měření 1, 10.6.2019

Toto měření probíhalo na silikonovém fantomu s Tisselovým trombem, popsánými v 3.1. Trombus byl již při výrobě značen D7 F1 bindery s navázaným Gd, které se navázaly na fibrin obsažený v Tisseelu a kontrastní látka tak ve vytvořeném trombu zůstala uchována.

Pro T_1 váhovaný experiment bylo nalezeno optimální $TR = 1415$ ms a dosažené

CNR se pohybuje na intervalu $\langle 17,18 \rangle$, dle 3.21. U T_2 váhovaného experimentu bylo určeno optimální $TE = 105$ ms, v porovnání s předchozími simulacemi je hodnota dosaženého CNR velmi vysoká. Na vyobrazených realizacích odpovídajících tomuto experimentu na 3.23 je v T_1 váhovaném obraze trombus patrný, oproti okolní cévě je intenzita jeho signálu vyšší. Na T_2 váhovaném obraze lze vidět, že intenzita trombu je nízká, oproti cévě je však opět velmi dobře viditelný.

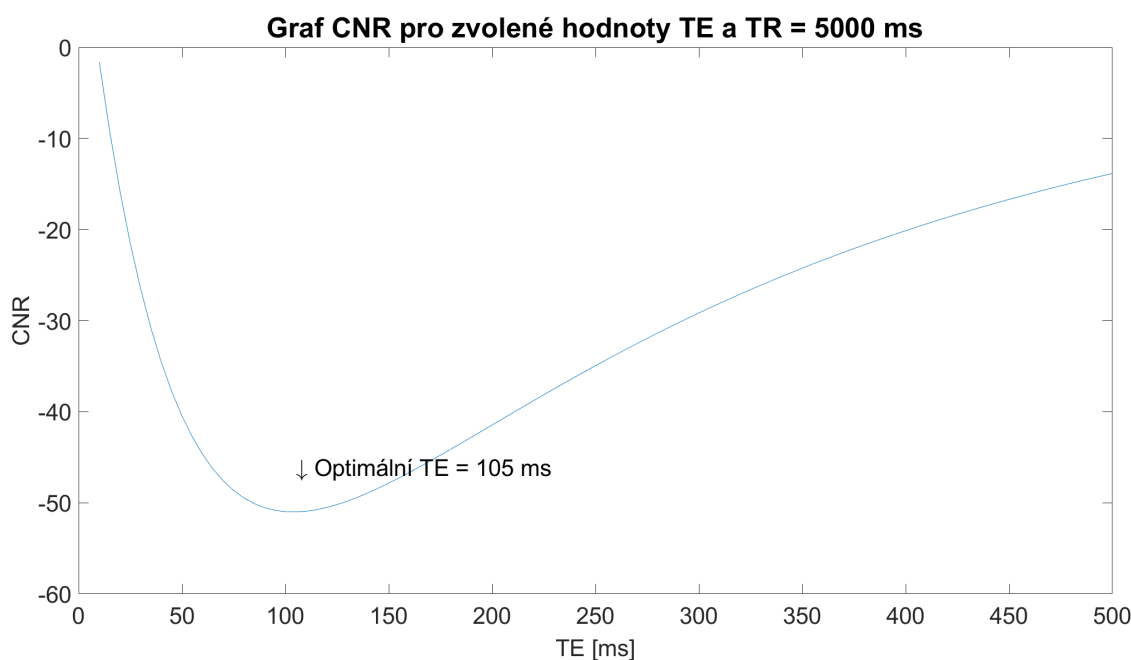
Kombinací T_1 a T_2 váhovaných obrazů bylo docíleno mírného vzrůstu výsledného kontrastu, na výsledném obrazu se podílí z větší části T_2 váhovaný obraz. I v tomto případě je vidět, že ačkoliv se jedná o gadoliniovou kontrastní látku, má mnohem větší vliv na T_2 relaxaci. Z toho by se dalo usoudit, že relaxivita r_2 pro D7 F1 bindery s ligandy značenými Gd bude vyšší, než její r_1 , samotné měření je navíc citlivější na r_2 . Získaná hodnota CNR taktéž nemusí korespondovat s realitou, jelikož kontrastní látka byla do trombu přimíchána již během jeho výroby, v případě vychytávání z krve by pravděpodobně nebylo navázáno tak velká koncentrace a výsledný kontrast by byl taktéž nižší.



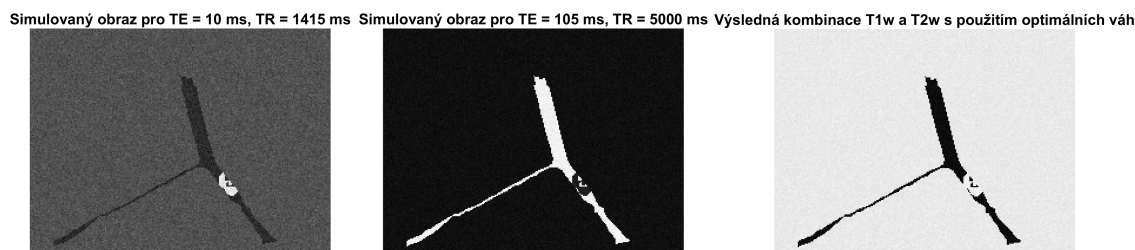
Obr. 3.21: Vykreslení CNR v závislosti na TR [ms], pro Měření 1

Analýza pro Měření 2, 26.2.2020

Měření 2. probíhalo na fantomu vytvořeném z hadiček simulujících mozkové tepny, trombus byl vyrobený opět z Tisseelu, použitá kontrastní látka byla GadoSpin P



Obr. 3.22: Vykreslení CNR v závislosti na TE [ms], pro Měření 1



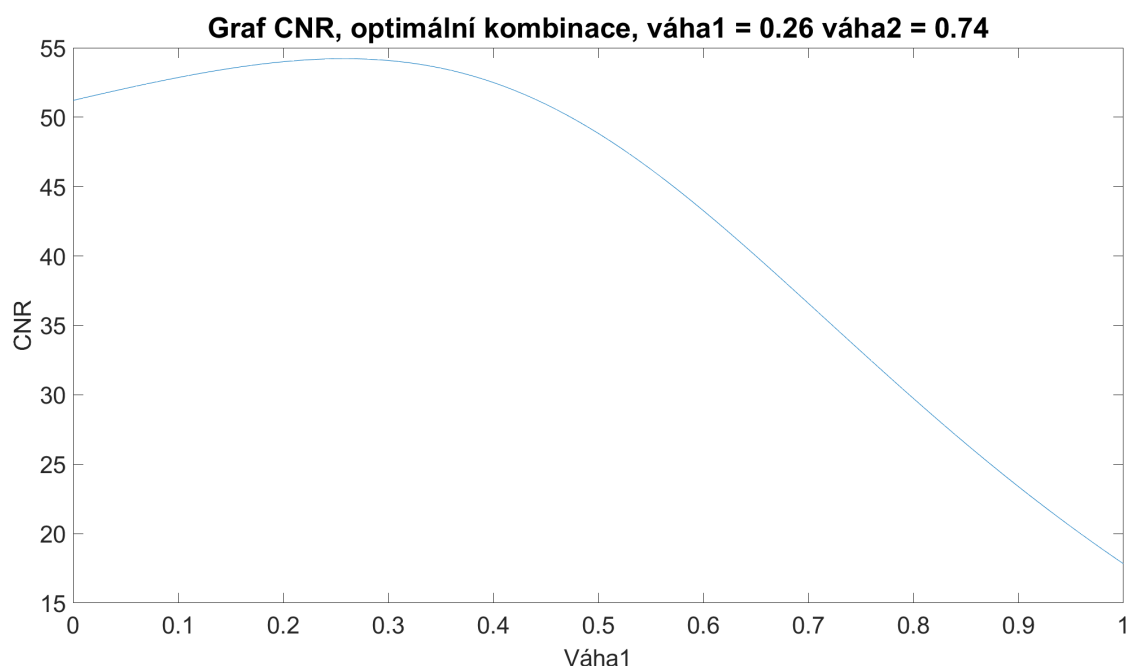
Obr. 3.23: Vykreslení realizací s optimálními parametry pro T_1 , T_2 váhovaný obraz a pro jejich kombinaci, pro Měření 1

(Miltenyi Biotec, Německo). Tato kontrastní látka se používá často při MRI zobrazování malých zvířat pro vizualizaci uspořádání cév v těle.

U T_1 váhovaného experimentu bylo simulací určené optimální $TR = 570$ ms a dosažené CNR se pohybuje na intervalu mezi $\langle 15, 20 \rangle$, hodnota CNR následně klesá do záporných hodnot, což bude definovat GadoSpin P jako kontrastní látku pro T_2 váhování.

V T_2 váhovaném experimentu má dosahované CNR při $TE = 50$ ms rychlý pokles do hodnoty $CNR = -50.87$, od optima se následně vrací zpět do nulového rozdílu intenzit signálu.

Následnou kombinaci T_1 a T_2 vážených realizací je dosaženo lehkého vzrůstu abso-



Obr. 3.24: CNR pro různé kombinace váh, pro Měření 1

lutní hodnoty CNR a stejně jako pro předchozí měření, i zde se na kombinaci podílí z větší části T_2 vážený obraz.

GadoSpin P byl do trombu vložen již při jeho tvorbě, stejně jako v předchozím měření s D7 F1 bindery. Je tedy pravděpodobné, že při měření in vivo by nebylo vychytáno stejně velké množství kontrastní látky a výsledné kontrasty obou experimentů a následné kombinace by byly nižší.

Analýza pro Měření 3, 7.5.2020

Měření 3. proběhlo na průtočném silikonovém fantomu, s trombem z Tisseelu značeným Gd liposomy, které byly opět do trombu vloženy již před koagulací.

Pro T_1 váhovaný experiment bylo optimální TR určeno jako $TR = 985$ ms. Dosažená hodnota CNR je zde přibližně dvakrát menší, než v předchozích dvou případech dodaných reálných měření, dosažené $CNR = 10.31$. Zároveň, stejně jako v Měření 2. i zde dochází k překlopení CNR do negativních hodnot, i u značených Gd liposomů se tak dá mluvit o převaze T_2 relaxace nad T_1 relaxací ovlivňované tkáně, kontrastní látku tak lze podle jejich vlastností určit jako negativní.

V T_2 váhovaném experimentu hodnota CNR dosáhne na téměř -60 při $TE = 70$ ms, v absolutních hodnotách je to nejvyšší dosažená hodnota CNR pro analýzy založené na teoretických hodnotách i hodnotách dodaných z reálných měření.

Kombinace T_1 a T_2 váhovaných obrazů zvýšení kontrastu nepřinesla, maximální hod-

nota CNR je téměř totožná s absolutní hodnotou CNR pro optimální T_2 váhovaný experiment. Na výsledné kombinaci se podílí T_2 váhovaný obraz z 85 %, zbylých 15 % přispívá do kombinace T_1 váhovaný obraz. CNR dosažené kombinací je na téměř totožné úrovni i v případě, kdy se T_1 váhovaný obraz na kombinaci nepodílí, popřípadě podílí pouze nepatrně. Výsledky Měření 3. jsou taktéž ovlivněny aplikací kontrastní látky do Tisseelového trombu před jeho koagulací, dosažené hodnoty při vychytávání kontrastní látky z krevního řečiště do již sraženého trombu by tak mělo ve výsledku nižší dosažené hodnoty CNR .

3.6 Shrnutí výsledků

Nalezené hodnoty optimálních akvizičních parametrů TR , TE pro T_1 a T_2 váhované experimenty s dosaženými hodnotami CNR byly zaneseny do tabulky 3.27, hodnoty CNR dosažené kombinací vytvořených T_1 a T_2 váhovaných simulací byly zapsány do 3.28 zároveň s optimálními váhami.

Dle dosažených hodnot CNR v tabulce 3.27 pro analýzy vytvořené na základě rešerše bylo nejlepšího pozitivního kontrastu v T_1 váhovaném experimentu dosaženo s kontrastní látkou EP-2104R, s parametry akvizice $TR = 1080$ ms a $TE = 10$ ms. Při této kombinaci bylo dosažené $CNR = 30.68$.

Nejlepšího negativního kontrastu pro analýzy teoretických hodnot bylo dosaženo s kontrastní látkou LIBS-MPIO, s parametry akvizice $TR = 5000$ ms a $TE = 30$ ms pro T_2 váhované zobrazení. Zde je dosažené $CNR = -26.36$.

Jelikož dosažené hodnoty CNR a optimální parametry akvizice pro kontrastní látku Gd-DTPA-BOA byly určeny pro intenzitu hlavního magnetického pole $B_0 = 1.5$ T, nelze tak přesně určit, zda by dosažené hodnoty CNR při použití stejné kontrastní látky s intenzitou magnetického pole $B_0 = 9.4$ T přinesly výrazné zvýšení CNR oproti zbylým dvěma použitým kontrastním látkám.

U následných kombinací T_1 a T_2 váhovaných experimentů bylo dosaženo nejvyššího CNR pro kontrastní látku EP-2104R, kde kombinací došlo k lehkému zvýšení hodnoty pozitivního kontrastu oproti T_1 váhované simulaci. Dosažené zvýšení kontrastu je však nízké a tato kombinace nepřináší další výhody. Při porovnání dosažených hodnot CNR pro T_1 a T_2 váhované experimenty a následných CNR získaných jejich kombinací lze konstatovat, že kombinace nepřinesly výrazné zlepšení kontrastu. Jedním z důvodů je, že tromby jsou ovlivněny přidanými kontrastními látkami, které vždy působí převážně na jeden z relaxačních časů trombu. Do kombinace je tak vložena jedna simulace mající dosažené CNR mnohem vyšší, než druhá. Převažující vliv vždy jedné realizace nad druhou je i patrný z nalezených optimálních váh v 3.28, kde je viditelné, že na výsledné simulaci se podílí převážně obraz s vyšším dosaženým CNR .

Pro dodaná reálná měření bylo nejvyšší dosažené CNR pro T_1 váhované simulace stanoveno jako $CNR = 18.12$ u Měření 2., kdy použitá kontrastní látka byla GadoSpin P. Optimální parametry akvizice pro toto dosažené CNR byly $TR = 570$ ms a $TE = 10$ ms. Při použití Gd značených liposomů byla dosažená hodnota CNR jen nepatrně nižší, tedy $CNR = 17.69$.

V případě T_2 váhovaných experimentů bylo nejvyššího CNR dosaženo z hodnot dodaného reálného Měření 3. kdy při akvizičních parametrech $TR = 5000$ ms a $TE = 70$ ms byla hodnota $CNR = -58.70$. Z 3.27 lze ale vidět, že dosažené hodnoty CNR pro zbylá dvě měření se pohybují na velmi podobné úrovni a i ony vykazují velmi vysoký negativní kontrast.

Tab. 3.27: Shrnutí CNR pro T_1 a T_2 váhované experimenty

	TR [ms]	TE [ms]	dosažené CNR
EP-2104R			
T1w	1080	10	30.68
T2w	5000	45	-10.24
Gd-DTPA-BOA			
T1w	835	10	2.43
T2w	5000	130	-5.98
LIBS-MPIO			
T1w	900	10	5.73
T2w	5000	30	-26.36
Měření 1.			
T1w	1415	10	17.69
T2w	5000	105	-51.35
Měření 2.			
T1w	570	10	18.12
T2w	5000	50	-50.87
Měření 3.			
T1w	985	10	10.31
T2w	5000	70	-58.70

V dodaných reálných měřeních byly následně hledány naměřené obrazy mající parametry akvizice TR a TE blížící se parametrům určených simulačním programem dle dosažených hodnot CNR .

Pro Měření 1. byl nalezen obraz blížící se svými akvizičními parametry simulovanému T_1 váhovanému experimentu, tedy 6. řez nasnímaný při $TR = 1200$ ms a

Tab. 3.28: Shrnutí CNR pro kombinace T_1 a T_2 váhovaných experimentů

	Váha1	Váha2	dosažené CNR
EP-2104R	0.75	0.25	32.47
Gd-DTPA-BOA	0.29	0.71	6.37
LIBS-MPIO	0.18	0.82	26.99
Měření 1.	0.26	0.74	54.22
Měření 2.	0.26	0.74	54.10
Měření 3.	0.15	0.85	59.74

$TE = 7$ ms. vyobrazen je na 3.25. Trombus je zde patrný v pravé vzestupné části cévy, trombus zde má pozitivní kontrast, oproti okolní krvi je mírně světlejší, stejně jak bylo určeno simulací. Hodnota TR z reálného měření je zde nižší, než v případě simulace, lze očekávat, že při použití vyšší hodnoty TR při měření bude intenzita signálu trombu růst (při vycházení z rovnice 3.3).

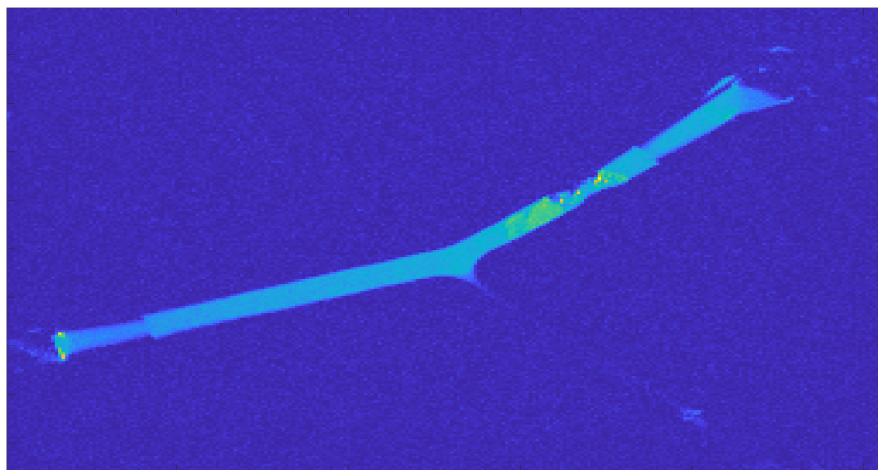
Pro T_2 váhovaný experiment v dodaných reálných měřeních bylo nejbližší odpovídající měření nalezeno pro kombinace $TR = 5500$ ms, $TE = 63$ ms, jednalo se o 6.řez, vyobrazen na 3.26. V tomto případě je tedy hodnota TE téměř dvakrát menší, než jak bylo určeno simulací a zároveň hodnota TR je vyšší, jelikož se jedná o T_2 váhované měření, je zde vliv různých hodnot TE patrný. S vyšší hodnotou TE bude signálová intenzita trombu klesat.

V obou případech bylo dosaženo stejného typu kontrastu, jaký určila simulace. Pro T_1 váhovaný experiment byl určen pozitivní kontrast, na dodaném reálném měření je kontrast trombu taktéž pozitivní, naopak pro T_2 váhovaný experiment byl určen negativní kontrast s CNR v absolutní hodnotě vyšší než pro pozitivní. Stejně tak je tomu i na dodaném reálném měření, kdy trombus má oproti cévě nižší intenzitu signálu, oproti T_1 váhovanému obrazu je pak i lépe viditelný.

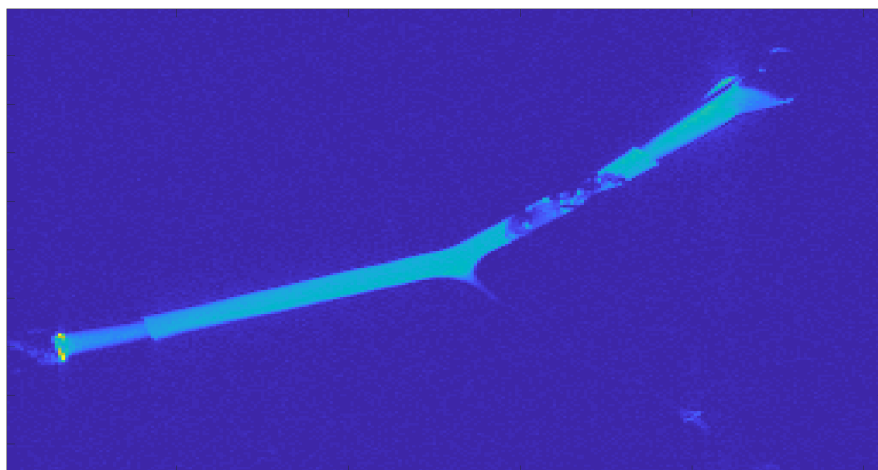
Pro případ Měření 2. byly nalezeny obrazy nasnímané s akvizičními parametry blízcími se parametrům určeným, T_1 váhovanému experimentu se nejvíce blíží obraz s parametry $TR = 500$ ms a $TE = 7$ ms, 4. řez. Tento řez je vyobrazen na 3.27, trombus je zde lehce patrný v levé části níže umístěné hadičky.

T_2 váhovanému experimentu se nejvíce přiblížilo měření s parametry $TR = 5500$ ms a $TE = 49$ ms, vyobrazen je 3. řez z provedeného měření, jeho reprezentace je na 3.28. V tomto případě je trombus v levé části hadičky velmi dobře viditelný, oproti obsahu hadičky je jeho intenzita signálu nižší.

Simulačním programem byl určen vyšší kontrast pro T_2 váhovanou simulaci. Jak lze vidět z 3.27 a 3.28, na reprezentacích získaných během reálných měření, i zde je trombus více patrný na T_2 váhovaném obraze.



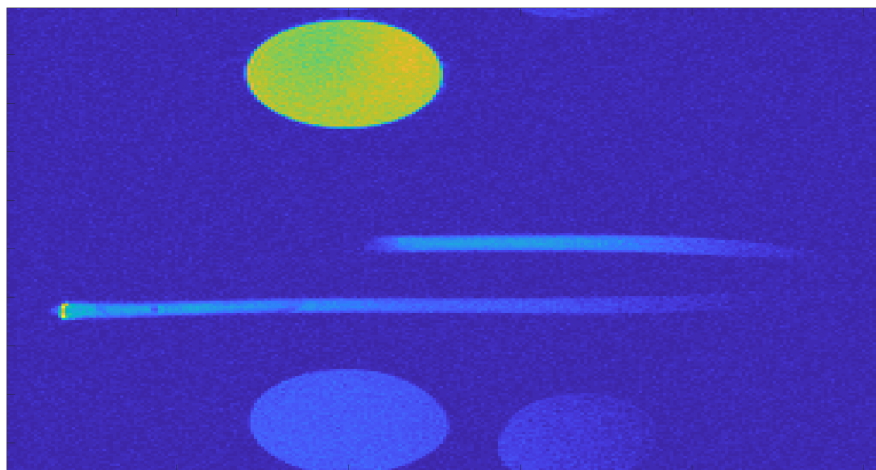
Obr. 3.25: Dodané reálné měření 10.6.2019, $TR = 1200$ ms, $TE = 7$ ms, 6. řez



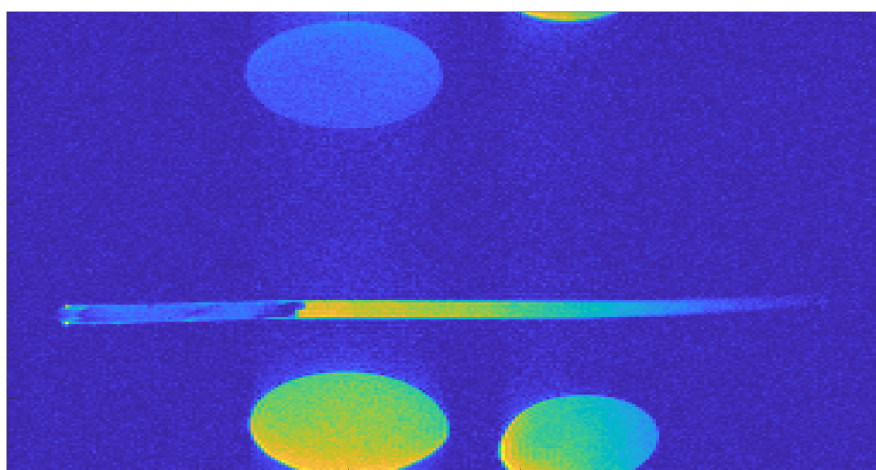
Obr. 3.26: Dodané reálné měření 10.6.2019, $TR = 5500$ ms, $TE = 63$ ms, 6. řez

Pro Měření 3. pro T_1 váhovanou simulaci bylo nalezeno v dodaných reálných datech měření s parametry akvizice $TR = 800$ ms a $TE = 7$ ms, na 3.29 vyobrazen je 9.řez. Hodnota TR je v reálném měření nižší oproti TR určenému simulací, při vyšším TR by měla signálová intenzita trombu růst. Simulačním programem byl určen pozitivní kontrast, trombus zde má vyšší intenzitu signálu oproti okolní cévě a jeho kontrast je tedy pozitivní.

Pro T_2 váhovanou simulaci s parametry akvizice byl nalezen obraz s hodnotami

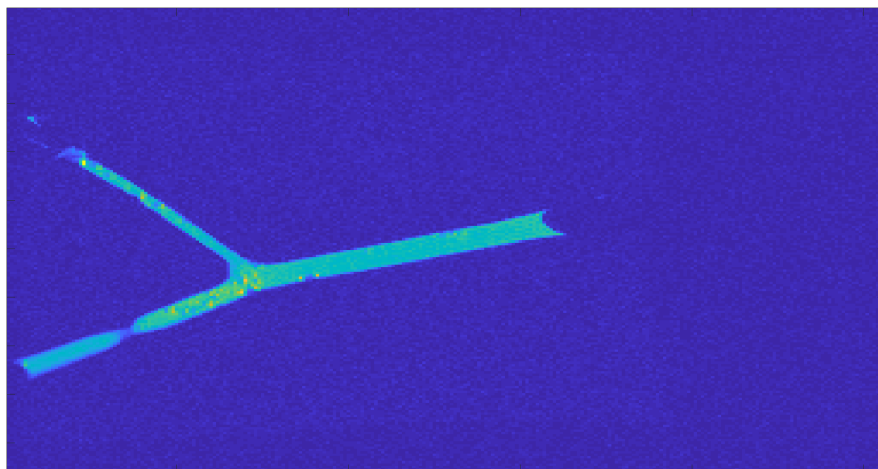


Obr. 3.27: Dodané reálné měření 26.2.2020, $TR = 500$ ms, $TE = 7$ ms, 4. řez

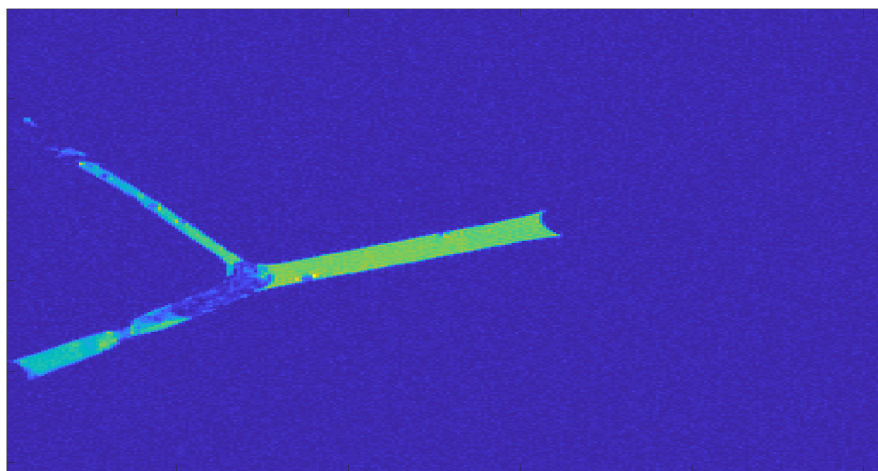


Obr. 3.28: Dodané reálné měření 26.2.2020, $TR = 5500$ ms, $TE = 49$ ms, 3. řez

$TR = 2517$ ms a $TE = 72$ ms, na 3.30 je vyobrazen 9. řez. V tomto případě je hodnota TR pro reálné měření téměř dvakrát menší, než hodnota TR určená simulací. Je ale stále vysoká, intenzita signálu trombu je jejím vlivem pozměněná lehce do nižších hodnot. Dle simulačního programu by dosažený kontrast měl být negativní, v případě reálného měření trombus negativní kontrast má, zároveň, při porovnání s T_1 váhovanou simulací je trombus lépe patrný, stejně jak bylo určeno simulačním programem.



Obr. 3.29: Dodané reálné měření 7.5.2020, $TR = 800$ ms, $TE = 7$ ms, 9. řez



Obr. 3.30: Dodané reálné měření 7.5.2020, $TR = 2517$ ms, $TE = 72$ ms, 9. řez

Při následných kombinacích realizovaných simulací bylo nejvyššího CNR dosaženo u Měření 3., dosažené $CNR = 59.74$. Pro toto měření vyšlo taktéž i nejvyšší negativní CNR . Z Použitých váh pro kombinaci je patrné, že se na finální kombinaci podílí z majoritní části právě T_2 vážená simulace, oproti předchozím dvěma měření

je tento poměr mnohem větší. Stejně jako pro analýzy na základě teoretických hodnot, ani zde kombinace T_1 a T_2 váhovaných simulací nepřinesly výrazné zlepšení kontrastu, i zde v tom budou hrát roli kontrastní látky, které ovlivní primárně jeden ze dvou relaxačních časů.

Ve všech třech reálných měřeních je patrný převládající vliv T_2 relaxace nad T_1 relaxací, obě použité kontrastní látky lze určit jako negativní. Jednotlivé relaxivity pro kontrastní látku GadoSpin P byly výrobcem určeny jako $r_1 = 10 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a $r_2 = 20 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Miltenyi Biotec, Německo). Vyšší hodnota r_2 relaxivity tak ukazuje taktéž na negativní kontrastní látku primárně ovlivňující T_2 pokles. U Gd značených liposomů hodnoty relaxivit nejsou známy, proběhlo jejich měření, nicméně získány z měření nebyly.

Kontrastní látky byly do trombu vloženy uměle, při jeho výrobě, což má za následek její mnohem vyšší koncentraci, než v případě, kdy by byla kontrastní látka aplikována intravenózně a následně v cílové tkáni vychytávána z krve. Provedená měření tak reflektují zjednodušené případy MR zobrazování značených trombů. Samotné koncentrace kontrastních látek přítomných v měřených trombech zjištěny nebyly. Jejich vložení do trombů předem je jeden z hlavních důvodů dosažených vysokých hodnot CNR v analýzách s dodanými hodnotami z reálných měření.

4 Závěr

Bakalářská práce se zabývá vznikem, složením a důsledky tromboembolů na lidský organismus. Dále se pojednává o kontrastních látkách používaných při molekulárním MRI, jejich vlastnostech a schopnostech cílit na jednotlivé komponenty trombů. Vytvořená rešerše obsahuje nalezené hodnoty relaxačních časů a relaxivit pro neznámé tromby, arteriální krev, okolní hmotu mozkovou a kontrastní látky.

V rámci práce byl vytvořen program v prostředí MATLAB v. 2017 (MathWorks, USA), simulující standardní spin echo experimenty. Jedná se o nástroj nápomocný pro simulaci získaného kontrastu v závislosti na akvizičních parametrech TR a TE , s čímž souvisí i nalezení optimálních akvizičních parametrů a jejich následné použití v reálných měřeních. Program lze využít pro přípravu experimentů prováděných na fantomech simulujících cévní řečiště, ale i pro přípravu měření s použitím zvířecích modelů.

Za využití vytvořeného programu byly realizovány analýzy na základě teoretických hodnot i hodnot z dodaných reálných měření, ze kterých byly získány maximální možné dosažené hodnoty CNR pro optimální akviziční parametry. Na nalezených obrazech z dodaného reálného měření blíží se svými akvizičními parametry parametřům určeným simulacemi, byl trombus většinou viditelný a jeho kontrast odpovídal typu kontrastu určenému simulačním programem. Při následném sledování kombinací T_1 a T_2 váhovaných obrazů bylo zjištěno, že v případě použití kontrastních látek výrazně ovlivňujících jeden z relaxačních časů není dosaženo markantního zvýšení kontrastu, na výsledném obraze má simulace s dosaženým lepším kontrastem i vyšší podíl.

Program lze dále rozšiřovat, mezi možné další kroky pokračování by mohlo patřit rozšíření o řezy provedené in vivo, pro vizuální přiblížení se anatomii sledované střední mozkové tepny na modelu potkana. S použitím in vivo řezů by se pojilo přidání flow artefaktů způsobených protékající krví. Samotné metody snímání by pak mohly být rozšířeny o použití gradientního echa.

Literatura

- [1] CIESIENSKI, Katie L. a Peter CARAVAN. *Molecular MRI of Thrombosis. Current Cardiovascular Imaging Reports* [online]. 2011, 4(1), 77-84 [cit. 2019-11-25]. DOI: 10.1007/s12410-010-9061-5. ISSN 1941-9066.
- [2] HENGERER, A. a J. GRIMM. *Molecular magnetic resonance imaging. Biomedical Imaging and Intervention Journal* [online]. 2006, 2(2) [cit. 2019-11-24]. DOI: 10.2349/biij.2.2.e8. ISSN 1823-5530.
- [3] BERGER, A. *How does it work?: Magnetic resonance imaging. BMJ* [online]. 2002, 324(7328), 35-35 [cit. 2019-12-06]. DOI: 10.1136/bmj.324.7328.35. ISSN 0959-8138.
- [4] *MRI questions. MRI questions* [online]. 201 [cit. 12.12.2019]
- [5] KAŇKOVÁ, Kateřina. *Patologická fyziologie pro bakalářské studijní programy. 2. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2009. ISBN 978-80-210-4923-9.*
- [6] VOKURKA, Martin. *Patofyziologie pro nelékařské směry. 4., upravené vydání. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-3563-7.*
- [7] DI TULLIO, Marco R., Cesare RUSSO, Zhezhen JIN, Ralph L. SACCO, J.P. MOHR a Shunichi HOMMA. *Aortic Arch Plaques and Risk of Recurrent Stroke and Death. Circulation* [online]. 2009, 119(17), 2376-2382 [cit. 2019-11-24]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811935. ISSN 0009-7322.
- [8] Botnar, René M et al. "In vivo molecular imaging of acute and subacute thrombosis using a fibrin-binding magnetic resonance imaging contrast agent." *Circulation* vol. 109,16 (2004): 2023-9. doi:10.1161/01.CIR.0000127034.50006.C0
- [9] JACKSON, Alan, David L. BUCKLEY a Geoffrey J. M. PARKER, 2006. *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology. Berlin: Springer Science and Business Media. ISBN 3540264205.*
- [10] CARAVAN, Peter a Zhaoda ZHANG. *Structure-Relaxivity Relationships among Targeted MR Contrast Agents. European Journal of Inorganic Chemistry* [online]. 2012, 2012(12), 1916-1923 [cit. 2019-12-03]. DOI: 10.1002/ejic.201101364. ISSN 14341948.

- [11] *MARDER, Victor J., Dennis J. CHUTE, Sidney STARKMAN, et al. Analysis of Thrombi Retrieved From Cerebral Arteries of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke [online]. 2006, 37(8), 2086-2093 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1161/01.STR.0000230307.03438.94. ISSN 0039-2499.*
- [12] *SPUENTRUP, Elmar, Bernd FAUSTEN, Sylvia KINZEL, et al. Molecular Magnetic Resonance Imaging of Atrial Clots in a Swine Model. Circulation [online]. 2005, 112(3), 396-399 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529941. ISSN 0009-7322.*
- [13] *Zhang H. (Gd-chelate)₂-Phe-His-Cys-Pro(OH)-Tyr(2-Cl)-Asp-Leu-Cys-His-Ile-Leu-(Gd-chelate)₂. 2007 Nov 15 [Updated 2008 Jan 8]. In: Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2013.*
- [14] *OVEROYE-CHAN, Kirsten, Steffi KOERNER, Richard J. LOOBY, et al. EP-2104R: A Fibrin-Specific Gadolinium-Based MRI Contrast Agent for Detection of Thrombus. Journal of the American Chemical Society [online]. 2008, 130(18), 6025-6039 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1021/ja800834y. ISSN 0002-7863.*
- [15] *VYMAZAL, Josef, Elmar SPUENTRUP, Gerardo CARDENAS-MOLINA, Andrea J. WIETHOFF, Michael G. HARTMANN, Peter CARAVAN a Edward C. PARSONS. Thrombus Imaging With Fibrin-Specific Gadolinium-Based MR Contrast Agent EP-2104R. Investigative Radiology [online]. 2009, 44(11), 697-704 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181b092a7. ISSN 0020-9996.*
- [16] *MAURICIO, M. D., S. GUERRA-OJEDA, P. MARCHIO, et al. Nanoparticles in Medicine: A Focus on Vascular Oxidative Stress. Oxidative Medicine and Cellular Longevity [online]. 2018, 2018, 1-20 [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.1155/2018/6231482. ISSN 1942-0900.*
- [17] *FLACKE, Sebastian, Stefan FISCHER, Michael J. SCOTT, et al. Novel MRI Contrast Agent for Molecular Imaging of Fibrin. Circulation [online]. 2001, 104(11), 1280-1285 [cit. 2019-12-17]. DOI: 10.1161/hc3601.094303. ISSN 0009-7322.*
- [18] *WINTER, Patrick M., Shelton D. CARUTHERS, Xin YU, et al. Improved molecular imaging contrast agent for detection of human thrombus. Magnetic Resonance in Medicine [online]. 2003, 50(2), 411-416 [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.1002/mrm.10532. ISSN 0740-3194.*
- [19] *PAN, Dipanjan, Shelton D. CARUTHERS, Grace HU, Angana SENPAN, Mike J. SCOTT, Patrick J. GAFFNEY, Samuel A. WICKLINE a Gregory M.*

- LANZA. *Ligand-Directed Nanobialys as Theranostic Agent for Drug Delivery and Manganese-Based Magnetic Resonance Imaging of Vascular Targets*. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2008, 130(29), 9186-9187 [cit. 2019-12-17]. DOI: 10.1021/ja801482d. ISSN 0002-7863.
- [20] PAN, Dipanjan, Angana SENPAN, Shelton D. CARUTHERS, Todd A. WILLIAMS, Mike J. SCOTT, Patrick J. GAFFNEY, Samuel A. WICKLINE a Gregory M. LANZA. *Sensitive and efficient detection of thrombus with fibrin-specific manganese nanocolloids*. *Chemical Communications* [online]. 2009, (22) [cit. 2020-05-09]. DOI: 10.1039/b902875g. ISSN 1359-7345
- [21] WILCHEK, Meir a Edward A. BAYER. [2] *Introduction to avidin-biotin technology*. *Avidin-Biotin Technology* [online]. Elsevier, 1990, 1990, s. 5-13 [cit. 2019-12-17]. *Methods in Enzymology*. DOI: 10.1016/0076-6879(90)84256-G. ISBN 9780121820855
- [22] MISERUS, Robbert-Jan J.H.M., M. Veronica HERÍAS, Lenneke PRINZEN, et al. *Molecular MRI of Early Thrombus Formation Using a Bimodal alpha2-Antiplasmin-Based Contrast Agent*. *JACC: Cardiovascular Imaging* [online]. 2009, 2(8), 987-996 [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.03.015. ISSN 1936878X.
- [23] TUNG, Ching-Hsuan, Nan-Hui HO, Qing ZENG, Yi TANG, Farouc A. JAFFER, Guy L. REED a Ralph WEISSLEDER. *Novel Factor XIII Probes for Blood Coagulation Imaging*. *ChemBioChem* [online]. 2003, 4(9), 897-899 [cit. 2019-12-03]. DOI: 10.1002/cbic.200300602. ISSN 14394227.
- [24] MCCARTHY, Jason R., Purvish PATEL, Ion BOTNARU, Pouneh HAGHAYEGHI, Ralph WEISSLEDER a Farouc A. JAFFER. *Multimodal Nanoagents for the Detection of Intravascular Thrombi*. *Bioconjugate Chemistry* [online]. 2009, 20(6), 1251-1255 [cit. 2019-12-03]. DOI: 10.1021/bc9001163. ISSN 1043-1802.
- [25] ČECH, Svatopluk a Drahomír HORKÝ. *Přehled obecné histologie. 2., přeprac. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2011. ISBN 978-80-210-5543-8.*
- [26] FULLARD, John. *The Role of the Platelet Glycoprotein IIb / IIIa in Thrombosis and Haemostasis*. *Current Pharmaceutical Design* [online]. 2004, 10(14), 1567-1576 [cit. 2019-12-03]. DOI: 10.2174/1381612043384682. ISSN 13816128.

- [27] *KLINK, Ahmed, Eric LANCELOT, Sébastien BALLET, et al. Magnetic Resonance Molecular Imaging of Thrombosis in an Arachidonic Acid Mouse Model Using an Activated Platelet Targeted Probe. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology [online]. 2010, 30(3), 403-410 [cit. 2019-12-03]. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.198556. ISSN 1079-5642.*
- [28] *LIU, Zhaofei, Fan WANG a Xiaoyuan CHEN. Integrin alpha v beta 3 -targeted cancer therapy. Drug Development Research [online]. 2008, 69(6), 329-339 [cit. 2019-12-03]. DOI: 10.1002/ddr.20265. ISSN 02724391.*
- [29] *VON ZUR MUHLEN, C., D. VON ELVERFELDT, J.A. MOELLER, et al. Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent Targeted Toward Activated Platelets Allows In Vivo Detection of Thrombosis and Monitoring of Thrombolysis. Circulation [online]. 2008, 118(3), 258-267 [cit. 2019-12-03]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.753657. ISSN 0009-7322.*
- [30] *Leung K. Gd-DOTA-c(Cys-Arg-Gly-Asp-Cys) 2010 Jun 27 [Updated 2010 Sep 3]. In: Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2013.*
- [31] *CASPAR, Thibault, Soraya EL GHANNUDI, Mickaël OHANA, et al. Magnetic resonance evaluation of cardiac thrombi and masses by T1 and T2 mapping: an observational study. The International Journal of Cardiovascular Imaging [online]. 2017, 33(4), 551-559 [cit. 2019-12-23]. DOI: 10.1007/s10554-016-1034-6. ISSN 1569-5794.*
- [32] *Xin Yu, Sheng-Kwei Song, Junjie Chen, Michael J. Scott, Ralph J. Fuhrhop, Christopher S. Hall, Patrick J. Gaffney, Samuel A. Wickline, Gregory M. Lanza, High-resolution MRI characterization of human thrombus using a novel fibrin-targeted paramagnetic nanoparticle contrast agent, Magnetic Resonance in Medicine, January [online] 2000. [cit. 2019-12-23]. DOI: 10.1002/1522-2594(200012)44:6<867::aid-mrm7>3.0.co;2-p.*
- [33] *BARBA, Ignasi, Bruno GARCIA DEL BLANCO, Omar ABDUL-JAWAD, et al. MRI Discriminates Thrombus Composition and ST Resolution after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. PLoS ONE [online]. 2011, 6(4) [cit. 2019-12-23]. DOI: 10.1371/journal.pone.0018459. ISSN 1932-6203.*
- [34] *PHINIKARIDOU, Alkystis, Ye QIAO, Nick GIORDANO a James A HAMILTON. Detection of thrombus size and protein content by ex vivo magnetization*

- transfer and diffusion weighted MRI. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* [online]. 2012, 14(1) [cit. 2019-12-23]. DOI: 10.1186/1532-429X-14-45. ISSN 1532-429X.
- [35] LIN, Ai-Ling, Qin QIN, Xia ZHAO a Timothy Q. DUONG. Blood longitudinal (T_1) and transverse (T_2) relaxation time constants at 11.7 Tesla. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* [online]. 2012, 25(3), 245-249 [cit. 2019-12-24]. DOI: 10.1007/s10334-011-0287-2. ISSN 0968-5243.
- [36] Barth M, Moser E (1997) Proton NMR relaxation times of human blood samples at 1.5 T and implications for functional MRI. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* [online]. 43:783–791 [cit. 2019-12-24]
- [37] ZHAO, Jason M., Chekesha S. CLINGMAN, M. Johanna NÄRVÄINEN, Risto A. KAUPPINEN a Peter C.M. VAN ZIJL. Oxygenation and hematocrit dependence of transverse relaxation rates of blood at 3T. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2007, 58(3), 592-597 [cit. 2019-12-24]. DOI: 10.1002/mrm.21342. ISSN 07403194.
- [38] ATALAY, Michael K., Scott B. REEDER, Elias A. ZERHOUNI a John R. FORDER. Blood oxygenation dependence oft1 andt2 in the isolated, perfused rabbit heart at 4.7t. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 1995, 34(4), 623-627 [cit. 2019-12-30]. DOI: 10.1002/mrm.1910340420. ISSN 07403194.
- [39] KRISHNAMURTHY, Lisa C., Peiying LIU, Feng XU, Jinsoo UH, Ivan DIMITROV a Hanzhang LU. Dependence of blood T_2 on oxygenation at 7 T: In vitro calibration and in vivo application. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2014, 71(6), 2035-2042 [cit. 2019-12-24]. DOI: 10.1002/mrm.24868. ISSN 07403194.
- [40] Lee SP, Silva AC, Ugurbil K, et al. Diffusion-weighted spin-echo fMRI at 9.4 T: microvascular/tissue contribution to BOLD signal changes. *Magn Reson Med.* [online] 1999;42:919–928, [cit. 2019-12-24]. DOI: 10.1002/(SICI)1522-2594(199911)42:5<919::AID-MRM12>3.0.CO;2-8
- [41] STANISZ, Greg J., Ewa E. ODROBINA, Joseph PUN, Michael ESCARAVAGE, Simon J. GRAHAM, Michael J. BRONSKILL a R. Mark HENKELMAN. T_1 , T_2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2005, 54(3), 507-512 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1002/mrm.20605. ISSN 0740-3194
- [42] WRIGHT, P. J., O. E. MOUGIN, J. J. TOTMAN, et al. Water proton T_1 measurements in brain tissue at 7, 3, and 1.5T using IR-EPI, IR-TSE, and

- MPRAGE: results and optimization. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine [online]. 2008, 21(1-2), 121-130 [cit. 2019-12-24]. DOI: 10.1007/s10334-008-0104-8. ISSN 0968-5243.*
- [43] JEZZARD, P, S DUEWELL a R S BALABAN. *MR relaxation times in human brain: measurement at 4 T. Radiology [online]. 1996, 199(3), 773-779 [cit. 2019-12-24]. DOI: 10.1148/radiology.199.3.8638004. ISSN 0033-8419.*
- [44] Wansapura JP, Holland SK, Dunn RS, Ball WS. *NMR relaxation times in the human brain at 3.0 Tesla. J Magn Reson Imaging. 1999;9:531-538 [cit. 2019-12-24]. DOI: 10.1002/(SICI)1522-2586(199904)9:4<531::AID-JMRI4>3.0.CO;2-L*
- [45] KUO, Yu-Ting, Amy H. HERLIHY, Po-Wah SO, Kishore K. BHAKOO a Jimmy D. BELL. *In vivo measurements of T1 relaxation times in mouse brain associated with different modes of systemic administration of manganese chloride. Journal of Magnetic Resonance Imaging [online]. 2005, 21(4), 334-339 [cit. 2019-12-24]. DOI: 10.1002/jmri.20285. ISSN 1053-1807.*
- [46] TING, Yen-Ling a Peter BENDEL. *Thin-section MR imaging of rat brain at 4.7 T. Journal of Magnetic Resonance Imaging [online]. 1992, 2(4), 393-399 [cit. 2019-12-24]. DOI: 10.1002/jmri.1880020407. ISSN 10531807.*
- [47] BILGEN, Mehmet, Baraa AL-HAFEZ, Thomas M. MALONE a Irina V. SMIRNOVA. *Ex vivo magnetic resonance imaging of rat spinal cord at 9.4 T. Magnetic Resonance Imaging [online]. 2005, 23(4), 601-605 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1016/j.mri.2005.02.003. ISSN 0730725X*
- [48] DE LEÓN-RODRÍGUEZ, Luis M., André F. MARTINS, Marco C. PINHO, Neil M. ROFSKY a A. Dean SHERRY. *Basic MR relaxation mechanisms and contrast agent design. Journal of Magnetic Resonance Imaging [online]. 2015, 42(3), 545-565 [cit. 2019-12-29]. DOI: 10.1002/jmri.24787. ISSN 10531807.*
- [49] CARAVAN, Peter, Christian T. FARRAR, Luca FRULLANO a Ritika tUPPAL. *Influence of molecular parameters and increasing magnetic field strength on relaxivity of gadolinium- and manganese-based T1 contrast agents. Contrast Media and Molecular Imaging [online]. 2009, 4(2), 89-100 [cit. 2019-12-27]. DOI: 10.1002/cmmi.267. ISSN 15554309.*
- [50] WINTER, Patrick M., Shelton D. CARUTHERS, Xin YU, et al. *Improved molecular imaging contrast agent for detection of human thrombus. Magnetic Resonance in Medicine [online]. 2003, 50(2), 411-416 [cit. 2019-12-29]. DOI: 10.1002/mrm.10532. ISSN 0740-3194.*

- [51] SCHMIEDER, Anne H., Patrick M. WINTER, Todd A. WILLIAMS, et al. *Molecular MR Imaging of Neovascular Progression in the Vx2 Tumor with α v β 3 -Targeted Paramagnetic Nanoparticles*. *Radiology* [online]. 2013, 268(2), 470-480 [cit. 2019-12-29]. DOI: 10.1148/radiol.13120789. ISSN 0033-8419.

Seznam symbolů, veličin a zkratek

CMP	Cévní mokožková příhoda
NMR	Nukleární magnetická rezonance (Nuclear magnetic resonance)
MRI	Zobrazování magnetickou rezonancí (Magnetic resonance imaging)
CA	Kontrastní látka (Contrast agent)
MR	Magnetická rezonance (Magnetic resonance)
CT	Výpočetní tomografie (Computed Tomography)
B_0	Hlavní magnetické pole
VÚVeL	Výzkumný ústav veterinárního lékařství, v.v.i.
VFU	Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
FaF	Farmaceutická fakulta
PBS	Fosfátový pufr (Phosphate buffer saline)
TE	Echo čas
TR	Repetiční čas
T_1, T_2	Relaxační časy
r_1, r_2	Relaxivity kontrastních látek
GUI	Grafické uživatelské rozhraní (Graphical user interface)
SNR	Poměr signálu k šumu (Signal to noise ratio)
CNR	Poměr kontrastu k šumu (Contrast to noise ratio)